

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Dernière mise à jour : 07/04/2010

Contact : michele.bisson@ineris.fr

EXPERTS AYANT PARTICIPÉ A LA RÉDACTION

B. LA ROCCA - N. HOUEIX - S. ANDRES

Document révisé avec la collaboration de Messieurs les Professeurs Férard et Haguenoer, de Messieurs les Docteurs Baert, Ghillebaert et Falcy.

Historique des révisions et addendums

Version	objet	Commentaires	Date
1	Rédaction de la fiche		2000
2	Révision partielle		2004
3	Révision partielle		2006
4	Révision des parties 1,2,3,5 et 6		2010

DOCUMENTATION

ETSC

Afin d'avoir une meilleure compréhension de cette fiche, les lecteurs sont invités à se référer à la méthodologie de renseignements.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
RÉSUMÉ	5
1. GÉNÉRALITÉS	8
1.1 Identification/caractérisation	8
1.2 Principes de production	9
1.3 Utilisations	9
1.4 Principales sources d'exposition	10
2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION	11
2.1 Paramètres physico-chimiques	11
2.2 Comportement	15
2.2.1 Dans l'eau	15
2.2.2 Dans les sols	15
2.2.3 Dans l'air	16
2.3 Persistance	16
2.4 Bio-accumulation et métabolisme	16
2.4.1 Organismes aquatiques	16
2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux	17
3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES	21
3.1 Devenir dans l'organisme	21
3.2 Toxicologie aiguë	26
3.3 Toxicologie chronique	28
3.3.1 Effets généraux (non cancérigènes -non reprotoxiques)	28
3.3.2 Effets cancérigènes	38
3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement	50
3.4 Valeurs toxicologiques de référence	54

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA	54
3.4.2 Valeurs toxicologiques établis par d'autres instances internationales	60
3.4.3. Valeurs toxicologiques de référence élaborées par les institutions françaises	60
3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS	62
4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES (SECTION NON REVISEE)	65
4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë	65
4.1.1 Organismes aquatiques	65
4.1.2 Organismes terrestres	65
4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique	66
4.2.1 Organismes aquatiques	66
4.2.2 Organismes terrestres	67
5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES	67
5.1 Classification - Milieu de travail	67
5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail	69
5.3 Valeurs utilisées pour la population générale	70
5.3.1 Qualité des eaux de consommation	70
5.3.2 Qualité de l'air	70
5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques	71
5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC).	71
Propositions de l'INERIS (section non révisée)	71
5.4.1 Compartiment aquatique	72
5.4.2 Compartiment sédimentaire	73
5.4.3 Compartiment terrestre	73
6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT	73
6.1 Familles de substances	73
6.2 Principes généraux	73
Eau	73
Air	76

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Sols	77
Autres compartiments	78
6.3 Principales méthodes	80
Eau	80
Air	84
Sols	89
Autres compartiments	91
6.3.5 Tableau de synthèse	92
7. BIBLIOGRAPHIE	93

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

RÉSUMÉ

1. Généralités - Principales Utilisations

L'arsenic est présent dans la nature, en particulier dans les roches, celles-ci renfermant plus de 99 % de l'arsenic présent dans la croûte terrestre sous forme de minerais. La majeure partie de l'arsenic atmosphérique d'origine anthropique provient des fumées émanant des industries de production d'As₂O₃ et de la combustion de produits fossiles (charbons, pétroles, huiles, minerais de plomb, zinc, cuivre et or), contenant un pourcentage important d'arsenic. Des sources naturelles d'émission d'arsenic existent telles que l'activité volcanique et les feux de forêts. L'arsenic et ses composés minéraux ont de très nombreuses applications industrielles ou agricoles.

La bioaccumulation de l'arsenic varie en fonction des niveaux trophiques : elle est particulièrement importante chez les organismes marins. De par sa nature, il est persistant dans l'environnement.

Les composés de l'arsenic sont généralement classés R23/25 et N, R50/53 et font l'objet d'une classification harmonisée européenne (1272/2008/CE).

2. Données toxicologiques

2.1. Toxicocinétique

L'arsenic inorganique est facilement absorbé par voies orale (> 90 %) et respiratoire (entre 30 et 34 %) ; l'absorption cutanée est négligeable. Une fois absorbé, il est transporté dans le sang et distribué rapidement dans tous les organes (principalement le foie et les reins). L'arsenic a aussi la capacité de traverser la barrière placentaire. La métabolisation de l'arsenic passe par des réactions d'oxydation et de méthylation, jusqu'à obtention de métabolites méthylés (monométhyl MMA et diméthyl DMA), majoritairement éliminés via l'urine.

La toxicité de l'arsenic est intimement liée à son processus de métabolisation, avec une toxicité différentielle entre l'As(III) et l'As(V). L'ordre relatif de toxicité déterminé à partir d'études récentes serait le suivant :

MMA(III) et DMA(III) > arsénite¹ (III) > arséniate (V) > MMA(V) et DMA(V)

2.2. Toxicité aiguë

Les principaux effets aigus, observés suite à l'ingestion d'arsenic inorganique, sont typiquement gastro-intestinaux associant nausées, vomissements, hémorragies gastro-

¹ Arsénite : AsO₃³⁻ ; Arséniate : AsO₄³⁻

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

intestinales, douleurs abdominales et diarrhées. Des effets sur le système nerveux et la peau peuvent aussi apparaître dans les jours ou les semaines suivant l'exposition.

2.3. Toxicité chronique

- Effets systémiques

Par voie orale, les effets chroniques de l'arsenic sont divers et variés : effets sur la peau (hyperkératose et hyperpigmentation, maladie de Bowen), le système respiratoire (toux, rhinorrhées, laryngites), cardiovasculaire (arythmies, péricardites, maladie de Raynaud, « Blackfoot disease »-gangrène), neurologique (neuropathies périphériques), gastro-intestinal, sanguin (anémie, leucopénie) et, découvert récemment, un possible impact sur le développement de certains types de diabète. Les effets sur la peau précédemment cités sont les signes les plus précoces traduisant une intoxication par l'arsenic. La grande majorité des informations disponibles, relatives à l'exposition par inhalation à l'arsenic, provient de situations professionnelles (fonderies, mines ou usines de produits chimiques) et rapporte des effets principalement au niveau de l'appareil respiratoire (emphysème, pneumoconiose), du système cardiovasculaire (maladie de Raynaud) et de la peau (hyperkératose et hyperpigmentation), mais aussi au niveau du système nerveux périphérique (neuropathies, diminution de la conduction nerveuse).

- Effets cancérogènes

L'arsenic a été l'un des premiers composés chimiques reconnus comme cancérogène par le CIRC (groupe 1), l'US EPA (classe A) et l'Union Européenne (4 substances en Catégorie 1). 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.

L'arsenic est clastogène *in vitro* et *in vivo*. Le mécanisme d'action génotoxique impliqué serait indirect, l'arsenic agissant au niveau de l'apoptose, de la réplication de l'ADN ou des enzymes de réparation, ou en tant qu'analogue du phosphore. Il n'est pas classé par l'Union européenne.

- Effets sur la reproduction et le développement

Ces effets ont été très peu étudiés chez l'homme. Toutefois pour des doses très faibles, avortements spontanés, mortalités fœtale et infantile tardive et faibles poids de naissance ont été mis en évidence ces dernières années. De même, des effets sur le développement intellectuel ont été observés. Chez l'animal, aucun effet sur la reproduction n'est observé ; des effets sur le développement sont principalement mis en évidence par inhalation, avec des pertes post-implantatoires et une diminution du nombre de fœtus viables. Seul l'arséniate de plomb est classé par l'Union Européenne en Catégorie 1 et 3.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

2.4. Choix de VTR

Substance chimique (CAS)	Type d'effet	Voie d'exposition	Source	Facteur d'incertitude	Valeur de référence
Arsenic inorganique (7440-38-2)	VTR à seuil	Orale (chronique)	FoBiG	5	TDI = 0,45 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$
		Inhalation (chronique)	OEHHA	extrapolation	REL = 1,5 $\cdot 10^{-5} \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$
	VTR sans seuil	Orale	OEHHA / US EPA	-	ERUo = 1,5 $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$
		Inhalation	US EPA	-	ERUi = 4,3 $\cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$

3. Données écotoxicologiques

3.1. Organismes aquatiques

De nombreuses données d'écotoxicité chronique sont disponibles (dont 14 NOEC sur des espèces d'eau douce et marines). L'arsenic est très toxique pour les algues (NOEC_{24j} = 86 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), les invertébrés (NOEC_{21j} = 260 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) et les poissons (NOEC_{6m} = 76 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$).

Aucune donnée n'est disponible pour les organismes benthiques.

3.2. Organismes terrestres

De grandes variations des NOEC sont observées pour les organismes terrestres, en fonction des sols testés : 50 $\mu\text{g As} \cdot \text{kg}^{-1}$ sols sec pour *Eisinia fetida* (8 semaines), de 18 à 149 $\mu\text{g As} \cdot \text{kg}^{-1}$ sols sec pour les végétaux (*Gossypium hirsutum*) et jusqu'à 2000 $\mu\text{g As} \cdot \text{kg}^{-1}$ sols sec pour les micro-organismes.

3.3. PNEC

Substance chimique (n° CAS)	Compartiment	Facteur d'incertitude	Valeur de PNEC
Arsenic inorganique	Aquatique / eau douce	5	4,4 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
	Aquatique / mer	10	0,44 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
	Terrestre	10	1,8 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ sol sec 1,6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ sol humide

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

1. GÉNÉRALITÉS

1.1 Identification/caractérisation

Substance chimique	N° CAS	N° EINECS	Synonymes	Forme physique (*)
ARSENIC As	7440-38-2	231-148-6		solide cristallisé (structure hexagonale ou rhombique) trois formes allotropiques: -arsenic jaune (forme α) -arsenic noir (forme β)
ARSÉNIATE DE PLOMB AsO ₄ PbH	7784-40-9	232-064-2	Lead arsenate Acid lead arsenate Plumbous arsenate	solide cristallisé
ARSÉNIATE DE SODIUM AsO ₄ Na ₂ H	7778-43-0		Disodium arsenate Arsenic acid, disodium salt	solide cristallisé
TRIOXYDE D'ARSENIC As ₂ O ₃	1327-53-3	215-481-4	Anhydride arsénieux Trioxyde de di-arsenic Arsenious anhydride Arsenic oxide Arsenious oxide Arsenic trioxide	solide cristallisé (structure cubique "arsenolite")
PENTOXYDE D'ARSENIC As ₂ O ₅	1303-28-2	215-116-9	Anhydride arsénique Pentoxyde de di-arsenic Arsenic pentaoxide Arsenic acid anhydride	poudre ou blocs amorphes

(*) dans les conditions ambiantes habituelles

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

1.2 Principes de production

L'élément arsenic est produit par l'une ou l'autre des méthodes suivantes (HSDB, 2000) :

- pyrolyse de Fe S As (arsénopyrite) ;
- grillage de sulfure puis réduction de l'oxyde formé avec du carbone ;

Il peut également être obtenu par réduction du trioxyde d'arsenic par le carbone (ATSDR, 1993).

L'arséniate de plomb ($\text{As O}_4\text{PbH}$) est obtenu principalement à partir d'arséniate de sodium et d'acétate de plomb, de nitrate de plomb et d'oxyde de plomb (Ullmann, 1985).

L'arséniate de sodium ($\text{As O}_4\text{Na}_2\text{H}$) est obtenu par grillage en présence d'air d'un mélange d'oxyde d'arsenic avec du carbonate de sodium et du nitrate de sodium (Ullmann, 1985).

Le trioxyde d'arsenic (As_2O_3) est le composé d'arsenic le plus important commercialement.

Lors de la fusion du plomb ou du cuivre, l'arsenic combiné avec ces métaux s'évapore et s'oxyde dans l'air en donnant naissance à des particules de trioxyde d'arsenic. Celles-ci sont recueillies et purifiées par grillage en présence de pyrite ou de galène (ATSDR, 1993).

Le pentoxyde d'arsenic (As_2O_5) est obtenu par action d'un agent oxydant tel que l'acide nitrique sur le trioxyde d'arsenic (HSDB, 2000).

1.3 Utilisations

L'arsenic et ses composés minéraux ont de très nombreuses applications industrielles ou agricoles (Molénat *et al.*, 2000) :

- complexe Cu, Cr, As (CCA) utilisé pour le traitement du bois,
- alliage plomb-antimoine-arsenic utilisé dans les batteries électriques (l'arsenic améliore la résistance à la corrosion électrique),
- semi-conducteurs (arséniure de gallium AsGa),
- agent décolorant dans l'industrie du verre,
- pigments de peinture en association avec le cuivre: $\text{Cu As O}_4\text{H}$,
- fabrication de plombs de chasse, en association avec le plomb dont il augmente la dureté,
- alliages avec le cuivre, le plomb, l'or, pour augmenter leur dureté,
- empaillage des animaux et tannerie (INRS, 2006),
- l'arséniate de plomb est utilisé comme pesticide (Ullmann, 1985),

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

- l'**arséniate de sodium** sert à produire d'autres arséniates tels que les arséniates de calcium et les arséniates de plomb (Ullmann, 1985),
- le **trioxyde d'arsenic** est un produit de base pour la fabrication de nombreux composés d'arsenic. Il est également utilisé comme intermédiaire chimique pour la fabrication d'herbicides, de raticides, de fongicides et d'insecticides. Cependant cette dernière application a diminué au profit des pesticides organochlorés et organophosphatés. Il est d'autre part utilisé pour la production d'arsenic élémentaire et en tannerie pour la conservation des peaux (HSDB, 2000) ;
- le **pentoxyde d'arsenic** sert d'intermédiaire chimique pour la fabrication d'arséniates. Il est utilisé pour la fabrication d'herbicides et est employé comme défoliant (pour faciliter la récolte du coton) (HSDB, 2000).

1.4 Principales sources d'exposition

L'arsenic est présent dans la nature, en particulier dans les roches. En effet, elles renferment, sous forme de minerais, plus de 99 % de l'arsenic présent dans la croûte terrestre: principalement Fe S As (arsénopyrite ou mispickel), secondairement les sulfures As_4S_4 (réalgar) et As_4S_6 (orpiment).

Dans la partie superficielle de l'écorce terrestre, la concentration moyenne en arsenic est évaluée à 2 mg/kg. Localement, la concentration naturelle peut atteindre 100 mg/kg voire 200 mg/kg dans des dépôts calcaires ou phosphatés et dans des schistes.

L'érosion des roches, le lessivage des sols, les réactions d'oxydo-réduction et les précipitations entraînent une redistribution de l'arsenic vers les compartiments aquatiques et atmosphériques.

D'autres sources naturelles d'émission d'arsenic dans l'atmosphère sont l'activité volcanique et les feux de forêts.

La production d'arsenic à 97 % sous forme d' As_2O_3 (Molénat *et al.*, 2000) ainsi que ses diverses utilisations industrielles et agricoles sont également responsables de son accumulation dans l'environnement.

La majeure partie de l'arsenic atmosphérique d'origine anthropique provient des fumées émanant des industries de production d' As_2O_3 et de la combustion de produits fossiles (charbons, pétroles, huiles), contenant un pourcentage important d'arsenic.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Concentrations ubiquitaires

Milieu	Concentration
Air	< 4 ng.m ⁻³ (1)(2) *
Eaux de surface	
- eaux douces	< 10 µg.L ⁻¹ (1)(2)(3)
- mers	< 3 µg.L ⁻¹ (1)(3)
Sols	Entre 1 et 40 mg.kg ⁻¹ (moyenne 5 mg.kg ⁻¹) (4)
Sédiments marins	< 15 mg.kg ⁻¹ (3)

(1) OMS-IPCS (2001)

(2) ATSDR (2007)

(3) Molénat et al. (2000)

(4) BRGM (2004)

* principalement sous forme de trioxyde d'arsenic particulaire

2. PARAMÈTRES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

2.1 Paramètres physico-chimiques

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Facteur de conversion (dans l'air à 20 °C)	As et composés Minéraux	non concerné		
Seuil olfactif (ppm)	As et composés Minéraux	non concerné		
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	As	74,92		ATSDR (2007), Hempfling <i>et al.</i> , (1997), HSDB (2000) ; Lide (1997) ; Merck, (1996)
	As ₂ O ₃	197,84 ₍₁₎	197,8 - 197,841	ATSDR (2007), Lide (1997), Merck (1996), Prager (1995)
	As ₂ O ₅	229,84 ₍₁₎	229,8 - 229,84	ATSDR (2007), Guide de la chimie (1999), HSDB (2000),

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
	Pb H As O ₄	347,12		Lide (1997), Merck (1996)
	Na ₂ H As O ₄	185,9		Weiss (1986) ATSDR (2007),
Point d'ébullition (°C) (à pression normale)	As	sublime à 613/615 °C		ATSDR (2007), INRS (2006), Kirk-Othmer (1978), Merck (1996), Ullmann (1985)
	As ₂ O ₃	465 ⁽¹⁾		ATSDR (2007), HSDB (2000), Lide (1997), Merck (1996), Prager (1995), Weiss (1986)
	As ₂ O ₅	se décompose à 315 °C (température de fusion)		ATSDR (2007), HSDB (2000), Lide (1997), Prager (1995), Weiss (1986)
	Pb H As O ₄ Na ₂ H As O ₄	non disponible non disponible	457 - 465	
Pression de vapeur (Pa)	As	(2)		IUCLID (2000)
	As ₂ O ₃	≅ 0 ⁽²⁾		
	As ₂ O ₅	(2)		
	Pb H As O ₄	(2)		
	Na ₂ H As O ₄	(2)		

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Densité	As	5,727 ₍₁₎	5,72 - 5,778	ATSDR (2007), Hempfling <i>et al.</i> , (1997), HSDB (2000), INRS (1992), Prager (1995)
	As ₂ O ₃	3,86		Guide de la chimie (1999), HSDB (2000), IUCLID (2000), Ullmann (1985)
	As ₂ O ₅	4,32		Guide de la chimie (1999), ATSDR (2007), HSDB (2000), INRS (2006), Lide (1997), Prager (1995), Ullmann (1985), Weiss (1986)
	Pb H As O ₄	5,79		Weiss (1986)
	Na ₂ H As O ₄	1,87		ATSDR (2007)
Tension superficielle (N.m ⁻¹)	As et composés minéraux	non concerné		
Viscosité dynamique (Pa.s ⁻¹)	As et composés minéraux	non concerné		
Solubilité (mg.L ⁻¹) dans l'eau	As	Insoluble		IUCLID (2000), Kirk-Othmer (1978) Guide de la chimie (1999), HSDB (2000), Prager (1995)
	As ₂ O ₃	1,8.10 ⁴ ₍₃₎		
	As ₂ O ₅	1,5.10 ⁶ à 16 °C		
	Pb H As O ₄	non disponible		
	Na ₂ H As O ₄	non disponible		

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Paramètre	Nom des substances	Valeur	Étendue	Référence
Log Kow		comp inorg. non concernés		
Koc (L.kg ⁻¹)		comp inorg. non concernés		
Coefficient de partage sol-eau: Kd (L.kg ⁻¹)	As (III) As (V)	(4)	1,0 - 8,3 1,9 - 1 500	Baes et Sharp (1983), Buchter <i>et al.</i> (1989)
Coefficient de partage sédiments-eau : Kd (L.kg ⁻¹)		non disponible		
Constante de Henry (Pa.m ³ .mol ⁻¹)		non disponible		
Coefficient de diffusion dans l'air (cm ² .s ⁻¹)		non disponible		
Coefficient de diffusion dans l'eau (cm ² .s ⁻¹)		non disponible		
Coefficient de diffusion à travers le PEHD (m ² .j ⁻¹)		non disponible		
Perméabilité cutanée à une solution aqueuse (cm.h ⁻¹)		non disponible		

Choix des valeurs :

(1) Valeur citée le plus fréquemment.

(2) IUCLID (2000) indique une pression de vapeur à 20°C extrêmement faible pour l'As₂O₃ (8,5.10⁻⁸). Pas de données disponibles pour As et les autres composés.

(3) Cette valeur citée dans IUCLID (2000) et Kirk-Othmer (1978) semble confirmée par HSDB (2000) qui indique 1,7.10⁴ à 16°C.

(4) Coefficient de partage sol-eau : pour l'arsenic (V), l'étude de Baes et Sharp (1983) propose une étendue de valeurs de Kd de 1,9 à 18 ; et l'étude de Buchter *et al.* (1989) propose une étendue de valeurs de Kd de 8,5 à 1 500. L'US EPA (1996) propose un Kd pour l'arsenic élémentaire (au degré d'oxydoréduction 0) de 200.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

2.2 Comportement

L'arsenic existe sous différents degrés d'oxydoréduction : -3, 0, + 3, + 5. Mis à part les sulfures, les composés minéraux les plus courants sont les combinaisons avec l'oxygène : arsénites (As III) et arséniates (As V). L'arsenic forme également des composés organiques très stables, tant trivalents que pentavalents.

2.2.1 Dans l'eau

La solubilité des composés de l'arsenic est assez variable, certains étant très solubles, d'autres quasiment insolubles. Globalement, la solubilité des dérivés pentavalents de l'arsenic serait supérieure à celle des dérivés trivalents.

Dans le milieu aquatique, les facteurs physico-chimiques (pH, potentiel d'oxydo-réduction (Eh), taux de phosphate, fer, sulfure, température...) affectent la capacité d'adsorption de l'arsenic sur les sédiments. De plus, l'activité microbiologique est responsable de la dissolution de certains hydroxydes, l'arsenic des sédiments est ainsi relargué dans l'eau. Dans les eaux naturelles, l'arsenic inorganique est prédominant. Dans les eaux bien aérées (eaux de surface notamment), les arséniates sont largement majoritaires (H_2AsO_4 et $HAsO_4^{2-}$). En conditions réductrices, H_3AsO_3 (As III) est en théorie la forme la plus stable. Dans les eaux souterraines, l'arséniate serait la forme prédominante, mais l'arsénite peut être un composé important. Les composés arséniés organiques (MMA - acide monométhylarsénique $CH_3AsO(OH)_2$, DMA - acide diméthylarsinique $(CH_3)_2AsO(OH)$, TMAO - oxyde de triméthylarsine $(CH_3)_3AsO$) sont présents dans les eaux naturelles (douces ou salines) et dans les sédiments. Ils peuvent provenir de la méthylation de l'arsenic minéral par les algues ou par la dégradation microbienne des composés organiques complexés.

2.2.2 Dans les sols

La mobilité de l'arsenic dans les sols est assez limitée (adsorption sur l'argile, les hydroxydes et la matière organique) (Adriano, 1986 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1992). Néanmoins, As III est reconnu comme étant plus mobile que As V (Moléna *et al.*, 2000).

Dans les sols, selon le niveau du potentiel d'oxydoréduction et du pH, l'arsenic sera préférentiellement au degré d'oxydation III ou V, l'activité microbiologique pouvant conduire à une méthylation ou déméthylation des composés de l'arsenic ou même à des réactions d'oxydoréduction dans certains cas. La présence de minéraux d'argile, d'oxyde de fer et d'aluminium et la matière organique du sol peuvent également influencer la solubilité des composés et le niveau d'oxydoréduction (Alloway, 1995).

Dans les sols, l'arsenic existe principalement sous forme oxydée : arséniate AsO_4^{3-} ou arsénite AsO_3^{3-} . La forme arséniate (degré d'oxydoréduction V) est majoritaire dans des conditions d'aération normale (Alloway, 1995). Quand les conditions du sol deviennent réductrices (sol inondé), l'arséniate peut être transformé en arsénite (degré d'oxydoréduction III). En situation d'anoxie maximale, la réduction peut aller jusqu'à la formation d'arsine (AsH_3). Principalement

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

en conditions réductrices, des bactéries méthanogènes peuvent conduire à la formation de composés organo-arséniés. Ces bactéries peuvent aussi conduire à la formation de composés méthylés (MMA, DMA, TMAO et TMA : triméthylarsine ((CH₃)₃As)) qui ont été détectés dans les sols. Ces composés peuvent également provenir de l'utilisation de pesticides et fertilisants. Dans les sols oxydants, As V est retenu par sorption ou précipitation avec l'argile, l'humus, les hydroxydes de fer, de manganèse et d'aluminium. Dans les zones réductrices, As III peut être précipité, par exemple, sous forme de As₂S₃, en présence de sulfures.

2.2.3 Dans l'air

Certains des composés de l'arsenic sont volatils (arsines, composés organiques de l'arsenic).

Bien que fréquemment suspectées, les pertes d'arsenic (sous forme d'arsine, de composés organométalliques ou d'arsenic élémentaire) par volatilisation depuis le sol n'ont pas vraiment été démontrées, contrairement au cas des sédiments aquatiques (Juste *et al.*, 1995). Sur des sols particulièrement humides, certaines études suggèrent la présence d'arsines volatiles (Alloway, 1995).

Une perte d'arsenic des sédiments par volatilisation microbiologique est également possible, mais son occurrence dans l'environnement naturel ne semble pas confirmée (Moléna *et al.*, 2000).

Dans l'air, l'arsenic existe principalement sous la forme de particules. Il est présent sous forme d'arsenic trioxyde et d'arsines (formes organiques volatiles). L'arsenic trivalent et les arsines méthylées peuvent subir, dans l'atmosphère, une oxydation vers l'état V. La photolyse n'est pas un processus important pour les composés de l'arsenic (ATSDR, 1993).

2.3 Persistance

De par sa nature, l'arsenic est persistant dans l'environnement.

2.4 Bio-accumulation et métabolisme

2.4.1 Organismes aquatiques

L'arsenic est faiblement bioaccumulable. Ainsi, Spehar *et al.* (1980) ont trouvé que l'accumulation de l'arsenic V était légèrement supérieure à celle de l'arsenic III chez l'invertébré *Pteronarcys dorsata*, les mollusques *Helisoma campanulata* et *Stagnicola emarginata* et chez le crustacé *Daphnia magna* (BCF en poids sec de 131, 99, 92 et 219 pour l'arsenic V respectivement). Ils n'ont mis en évidence aucune accumulation chez le poisson (*Oncorhynchus mykiss*), ce qui est également le cas pour Barrows *et al.* (1980) qui trouvent un BCF de 4 pour *Lepomis macrochirus*.

Des données de BCF en milieu marin sont disponibles pour plusieurs espèces de mollusques : *Crassostrea virginica* (BCF = 114), *Rangia cuneata* (BCF = 478), de crustacés : *Balanus aburneus* (BCF = 400), *Callinectes sapidus* (BCF = 14) et de polychètes : *Nereis sp.*

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

(BCF = 224)(Guthrie *et al.*, 1979), *Capitella capitata* et *Neanthes grubei* (BCF = 1000)(Reish et Le May, 1991).

2.4.2 Organismes terrestres y compris les végétaux

L'absorption des composés de l'arsenic par les plantes, depuis le sol, se fait principalement sous forme passive depuis le flux hydrique (Juste *et al.*, 1995).

L'arsenic est un élément phytotoxique. La phytotoxicité de l'ion arsénite est plus importante que celle de l'ion arséniate, elle-même plus importante que celle des composés organo-métalliques.

La biodisponibilité et l'absorption de l'arsenic par les plantes dépendent de nombreux facteurs. Ils sont liés à la source et à la forme de l'élément, au pH du sol, au potentiel d'oxydoréduction, aux conditions de drainage, au type et à la quantité de matière organique présente. Ainsi, la valence de l'arsenic influence le taux d'absorption. L'absorption des ions arsénates est trois fois plus importante que celle des ions arsénites (Mitchell et Baar, 1995 ; Pitten *et al.*, 1999). La disponibilité apparente de l'arsenic dans le sol n'est donc pas nécessairement reliée au taux d'absorption de l'arsenic par les végétaux. Le pH du sol joue aussi un rôle dans l'absorption d'arsenic par les végétaux : les pH acides (inférieurs à 5) favorisent l'absorption, de même que les pH très élevés (supérieurs à 8) tels que ceux rencontrés dans les sols calcaires (Juste *et al.*, 1995). Par ailleurs, les ions phosphate et sulfate, dont le comportement chimique est similaire à celui de l'arséniate, se présentent comme des compétiteurs efficaces susceptibles de réduire l'absorption et le transfert de ce dernier dans la plante (Alloway, 1995 ; Juste *et al.*, 1995 ; Pitten *et al.*, 1999).

Lorsqu'elles sont dans un milieu déficient en phosphate et en présence d'arsenic V, les plantes (maïs, tomates, melons) sont capables de réduire l'arsenic V et de le méthyler en MMA et DMA (Molena *et al.*, 2000).

Enfin, le taux d'absorption varie largement en fonction des espèces cultivées et les teneurs dans les racines apparaissent plus importantes que dans les feuilles et dans les tiges.

Plusieurs études expérimentales montrent l'augmentation parallèle des concentrations en arsenic dans les végétaux avec celles des sols. Toutefois, comme pour les organismes aquatiques, les facteurs de bioconcentration restent très faibles.

L'étude réalisée par Thoresby et Thornton (1979) porte sur une région minière du sud-ouest de l'Angleterre, la vallée du Tamar où des mesures d'arsenic dans le ray-grass, les salades, les grains d'orge et les fraises ont été mises en relation avec les concentrations dans le sol. La région du Tamar a été exploitée pour son minerai d'arsénopyrite et fut aussi contaminée par les dépôts de fumée d'oxyde d'arsenic (As_2O_3). Bien qu'il s'agisse de formes trivalentes de l'arsenic, d'autres travaux ont montré dans des sols de terrils du sud-ouest de l'Angleterre que la forme soluble prédominante était l'arséniate, l'arsénite n'étant présent qu'en petite quantité. Les concentrations en arsenic dans les sols étudiés allaient jusqu'à 1 200 ppm. Les diagrammes mettant en relation la teneur dans les plantes avec la concentration dans les

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

sols, montrent des valeurs expérimentales de coefficient de bioconcentration dispersées, mais, la teneur en arsenic dans les plantes (laitues, ray-grass et fraises lavées à l'eau déminéralisée) augmente avec la concentration dans les sols. Le ray-grass est la plante présentant le taux d'accumulation le plus fort.

Parmi les plantes entrant dans l'alimentation humaine, les laitues présentent la plus forte capacité d'accumulation de l'arsenic avec une teneur maximale relevée de $1,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ de matière sèche pour une concentration dans le sol de 290 ppm. A partir de ces 12 points expérimentaux sur les laitues, plusieurs droites peuvent être extrapolées dont les pentes représentent des coefficients de bioaccumulation allant de $2,9.10^{-3}$ à $5,4.10^{-3}$ (ppm matière sèche). ppm^{-1} de sol.

Une autre étude menée par Xu et Thornton (1985) a été faite sur 32 jardins potagers situés dans la région de Hayle et Camborne au sud-ouest de l'Angleterre. Ces jardins présentaient des sols avec des teneurs en arsenic comprises entre 144 et 892 ppm (moyenne géométrique : 322 ppm). Les teneurs en arsenic ont été mesurées dans les parties consommables de 6 types de cultures (laitues, oignons, betteraves, carottes, pois et haricots). Il existe une relation significative entre la teneur en arsenic dans le sol et la teneur dans les plantes. Les concentrations maximales ont été relevées pour la laitue. Dans cette analyse, la teneur en arsenic dans la laitue est reliée positivement à la teneur totale en phosphore du sol et négativement à la teneur en fer. Les facteurs de bioconcentration de l'arsenic dans les divers végétaux (partie comestible) calculés à partir de la moyenne géométrique des concentrations relevées dans les végétaux et la moyenne géométrique des concentrations mesurées dans les sols sont présentés dans le tableau ci-après.

Végétaux	Concentration dans la plante en poids sec ($\mu\text{g.g}^{-1}$)	BCF en poids sec (moyen)
Laitue	0,85 (0,15 - 3,88)	$2,6.10^{-3}$
Oignon	0,20 (0,10 - 0,49)	$6,2.10^{-4}$
Betterave	0,17 (0,02 - 0,93)	$5,3.10^{-4}$
Carotte	0,21 (0,10 - 0,93)	$6,5.10^{-4}$
Petit pois	0,04 (0,01 - 0,11)	$1,2.10^{-4}$
Haricot vert	0,04 (0,02 - 0,09)	$1,2.10^{-4}$

Concentration dans la plante : sont indiquées les moyennes géométriques des concentrations et entre parenthèses l'étendue des valeurs.

Une autre étude a été réalisée par Vangronsveld *et al.*, (1994) sur 5 jardins situés près d'une ancienne usine traitant l'arsenic. Les sols des jardins contenaient des teneurs en arsenic allant de 40 à 200 ppm. Ils étaient de type sableux avec des pH allant de 6 à 7. Des mesures d'arsenic ont été effectuées dans les parties comestibles de légumes (laitue, haricots, épinard, pommes de terre, carottes, radis) cultivés dans ces jardins après un nettoyage et un

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

lavage soigneux. La laitue et le radis présentent les plus fortes capacités d'accumulation. Les facteurs de bioconcentration (BCF) dans les parties comestibles des végétaux en poids frais déterminés d'après cette étude sont présentés dans le tableau suivant.

Végétaux	Concentration dans le sol (mg.kg ⁻¹)	BCF en poids frais	BCF moyen en poids frais (moyenne arithmétique)
Pomme de terre	98	2,0.10 ⁻⁴	2,4.10 ⁻⁴
	166	2,0.10 ⁻⁴	
	72	2,6.10 ⁻⁴	
	76	2,8.10 ⁻⁴	
Carotte	98	4,4.10 ⁻⁴	3,4.10 ⁻⁴
	166	2,4.10 ⁻⁴	
	72	3,5.10 ⁻⁴	
	76	4,2.10 ⁻⁴	
	88	2,5.10 ⁻⁴	
Radis	98	1,2.10 ⁻³	1,5.10 ⁻³
	166	6,8.10 ⁻⁴	
	72	1,6.10 ⁻³	
	76	1,8.10 ⁻³	
	88	2,2.10 ⁻³	
Salade	98	1,6.10 ⁻³	1,6.10 ⁻³
	72	1,6.10 ⁻³	
	76	1,6.10 ⁻³	
Haricot vert	98	1,5.10 ⁻⁴	1,5.10 ⁻⁴
	166	1,2.10 ⁻⁴	
	72	1,5.10 ⁻⁴	
	88	1,8.10 ⁻⁴	

Une autre étude rapportée dans la littérature porte sur une région minière des États-Unis (Bingham Creek), où l'activité a démarré dans les années 1860 et sur la problématique de l'accumulation de l'arsenic depuis le sol dans les radis, tomates, laitues et haricots verts (Cobb *et al.*, 2000). Ces divers végétaux ont été cultivés, en serre, dans des pots, sur des sols aux teneurs en arsenic différentes. Les sols utilisés correspondent à des mélanges en différentes proportions de sol témoin (issu de la région) et de déchets issus de la mine (sol superficiel). Les végétaux ont été cultivés jusqu'à maturité sur les sols. Les sols ont globalement un contenu en matière organique de 1,1 % et un pH de 6,5. Les facteurs de

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

bioconcentration de l'arsenic dans les divers végétaux (partie comestible) en poids sec calculés à partir de la moyenne géométrique des concentrations relevées dans les végétaux et la moyenne géométrique des concentrations mesurées dans les sols sont présentés dans le tableau suivant (Concentration dans le sol : sont indiquées les moyennes géométriques des concentrations et entre parenthèse l'étendue des valeurs).

Concentration dans les sols ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Végétaux					
	Radis		laitue		haricot vert	
	Cplante ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) (poids sec)	BCF moyen (poids sec)	Cplante ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) (poids sec)	BCF moyen (poids sec)	Cplante ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) (poids sec)	BCF moyen (poids sec)
23,3 (9,02 - 72,7) ¹	0,593 +/- 0,17	$2,5\cdot 10^{-2}$	5,47 +/- 1,29	$2,3\cdot 10^{-1}$	0,184 +/- 0,348	$7,9\cdot 10^{-3}$
187 (85,2 - 609)	2,94 +/- 0,612	$1,6\cdot 10^{-2}$	21,5 +/- 5,20	$1,1\cdot 10^{-1}$	0,304 +/- 0,157	$1,6\cdot 10^{-3}$
196 (118 - 321)	3,91 +/- 0,742	$2,0\cdot 10^{-2}$	14,8 +/- 6,01	$7,5\cdot 10^{-2}$	0,533 +/- 0,294	$2,7\cdot 10^{-3}$
303 (195 - 415)	3,67 +/- 1,88	$1,2\cdot 10^{-2}$	34,9 +/- 10,9	$1,1\cdot 10^{-1}$	1,72 +/- 1,13	$5,7\cdot 10^{-3}$
408 (273 - 778)	11,9 +/- 4,45	$2,9\cdot 10^{-2}$	34,6 +/- 9,16	$8,5\cdot 10^{-2}$	0,700 +/- 0,423	$1,7\cdot 10^{-3}$

¹ : ce sol correspond au sol témoin.

Remarque : aucune publication rapportant une quantification séparée du transfert des arsénates (As V) de celui des arsénites (As III) depuis le sol vers les végétaux n'a été trouvée dans la littérature, c'est pourquoi tous les facteurs de bioconcentration cités précédemment se rapportent à l'arsenic total.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

3. DONNÉES TOXICOLOGIQUES

L'ensemble des informations et des données toxicologiques provient de diverses monographies publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents (OMS IPCS, 2001 ; IARC, 2004 ; ATSDR, 2007 ; INRS, 2006 ; OEHHA, 2004). Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont généralement pas fait l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

3.1 Devenir dans l'organisme

Absorption

Les arsénates (As III) et les arsénites (As V) sont bien absorbés par voie orale et moyennement par inhalation. Chez l'homme, l'absorption de l'arsenic est estimée à 95 % par voie orale (Zheng *et al.*, 2002) : ce taux d'absorption est plus faible si la solubilité du composé arsénié est plus faible et il dépend également du substrat (aliment, sol, eau de boisson) avec lequel il est ingéré. Par voie respiratoire, le taux d'absorption est compris entre 30 et 34 % (ATSDR, 2007). La voie cutanée, peu étudiée, est une voie mineure d'absorption : les quelques études disponibles rapportent des taux de pénétration percutanée inférieurs à 1 % (ATSDR, 2007).

Distribution

Une fois absorbé, l'arsenic se retrouve fortement lié aux protéines plasmatiques et à l'hémoglobine, du fait de sa forte affinité avec les groupes sulfhydryles. Sa demi-vie sanguine est d'une heure environ (NRC, 2001). L'arsenic se distribue dans tous les organes, principalement au niveau du foie, des reins, des poumons, des muscles, de la peau, des phanères et des os. La rétention d'As est maximale dans les cheveux et les ongles (0,02 à 1 mg.kg⁻¹ poids sec) ou dans la peau et le poumon (0,01 à 1 mg.kg⁻¹ poids sec) (NRC, 2001). Des études suggèrent que l'As inorganique s'accumule avec l'âge (IPCS, 2001). L'As est présent dans les tissus principalement sous forme inorganique et, dans une moindre mesure, sous forme d'acide diméthylarsinique (DMA). L'acide monométhylarsénique (MMA) n'a quant à lui été retrouvé que dans le foie et les reins (IPCS, 2001 ; NRC, 2001). L'arsenic inorganique (iAs) passe facilement la barrière placentaire (Lugo *et al.*, 1969) et est aussi retrouvé dans le lait maternel (ATSDR, 2007).

Métabolisme

Le métabolisme de l'arsenic a été largement étudié et se compose de réactions d'oxydation/réduction, pour convertir l'arsenic (III) et (V), et de réactions de méthylation, qui transforme l'arsénite en MMA et DMA (cf figure 1, schéma métabolique d'après Styblo *et al.*, 2000 et Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009). Si l'arsenic est sous forme pentavalente, il doit d'abord être réduit en arsenic trivalent (Uthe et Reenke, 1975). Ce processus tend à rendre

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

l'arsenic moins réactif et facilite son élimination (Buchet *et al.*, 1981 ; Vahter, 1983). Cette réaction peut suivre une voie non enzymatique, dans laquelle le glutathion joue le rôle d'un donneur d'électron, et une voie enzymatique catalysée par la glutathion-S-transférase oméga de classes 1-1 (GSTO1-1). Ce mécanisme enzymatique est saturable et de fait, lorsque le seuil est atteint, la toxicité de l'arsenic est augmentée (Benramdane *et al.*, 1999). Les réactions de réduction, diminuant la toxicité aiguë, ne semblent pas impliquées dans la toxicité chronique et les mécanismes de cancérogénèse (Mc Kinney, 1992 ; Thomas *et al.*, 2001). La réduction de l'arsénate en arsénite peut être médiée par le glutathion (Menzel *et al.*, 1994), principalement au niveau du foie (Buchet et Lauwerys, 1985, 1988). Les variations des capacités de méthylation entre individus sont partiellement responsables de la variation de susceptibilité des individus à la toxicité de l'arsenic (Tseng, 2009). Les facteurs environnementaux jouent aussi un rôle important (tabac, alcool, habitudes alimentaires...). Récemment, une voie de biotransformation alternative a été proposée, impliquant la formation non enzymatique de complexes entre le glutathion et l'arsénite, aboutissant à la synthèse d'arsenic triglutathion (Hayakawa *et al.*, 2005).

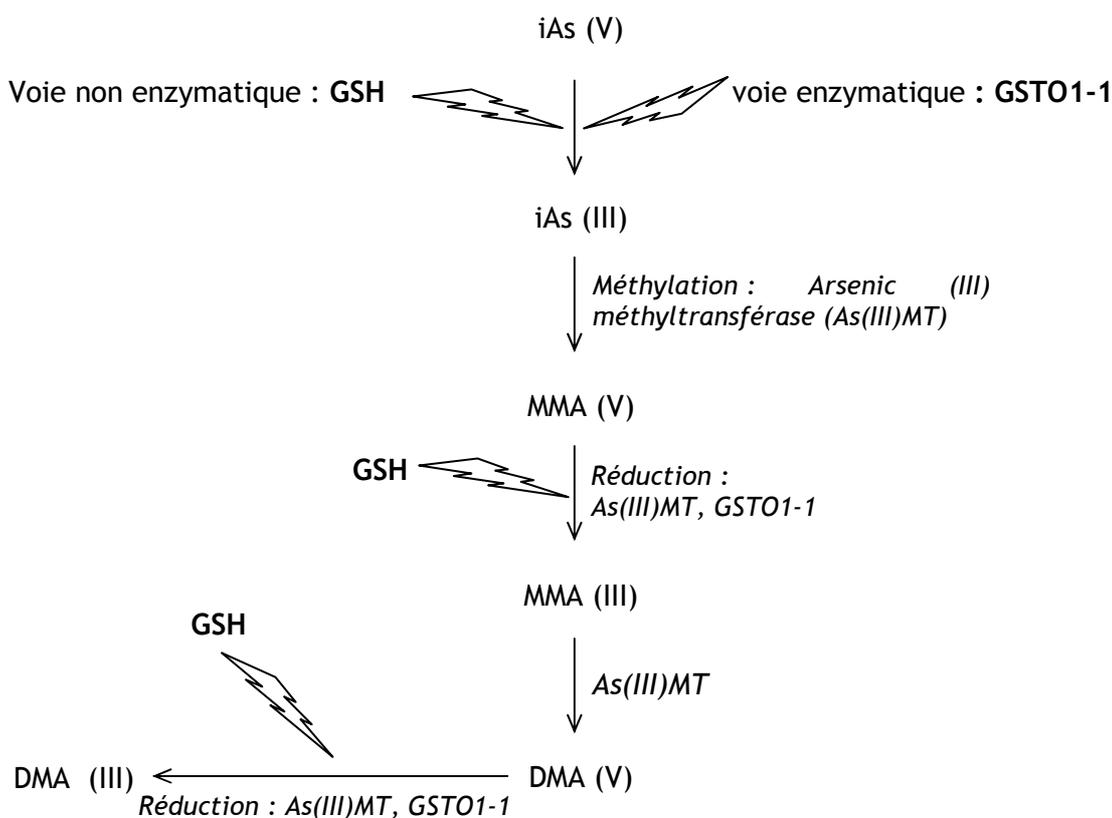


Figure 1 : Schéma métabolique d'après Styblo *et al.*, 2000 et Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Elimination

Que cela soit par voie orale ou voie respiratoire, l'arsenic absorbé est principalement éliminé dans les urines, sous forme inchangée et sous forme de métabolites méthylés, après filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption active (Tsukamoto *et al.*, 1983 ; Vahter et Gustafsson, 1980). Ainsi, suite à l'ingestion d'arsenic, 45 à 85 % sont excrétés dans les urines, dans les 3 jours qui suivent l'absorption (Apostoli *et al.*, 1999). Pour des faibles doses d'exposition, les niveaux d'arsenic urinaires augmentent généralement de manière linéaire avec la quantité d'arsenic absorbée (Calderon *et al.*, 1999). Des études chez des volontaires montrent que 46 à 63 % de la dose d'arsenic sont éliminés dans les 4 à 5 jours après l'ingestion (Buchet et Lauwerys, 1988 ; Vahter, 1983), 30 % sont éliminés avec une demi-vie de plus d'une semaine et le reste avec une demi-vie supérieure à un mois (Pomroy *et al.*, 1980). Les matières fécales peuvent éliminer jusqu'à 5 % de la dose absorbée par voie orale (Cikrt *et al.*, 1980). Il existe une excrétion biliaire, sous forme de complexes arsenic-glutathion (Kala *et al.*, 2000).

Après une exposition par inhalation, 30 à 60 % de l'arsenic absorbé est rapidement éliminé dans les urines.

Les proportions relatives d'arsenic (III), As (V), MMA et DMA retrouvées dans les urines dépendent de la forme chimique administrée, de la voie d'exposition et de la dose. En général, le DMA est le principal métabolite (40-75 %) puis suivent l'arsenic inorganique (20-25 %) et le MMA (15-25 %) (Christian *et al.*, 2006 ; Mandal *et al.*, 2001 ; Hopenhayn *et al.*, 2003 ; Loffredo *et al.*, 2003). La forme pentavalente, la voie orale et les faibles doses sont associées à une élimination plus rapide (Vahter, 1981). La déplétion en glutathion nécessaire au processus de méthylation diminue l'élimination de l'arsenic (Buchet et Lauwerys, 1988 ; Hirata *et al.*, 1990).

L'élimination varie aussi en fonction du sexe, de l'âge, du statut nutritionnel et du polymorphisme génétique.

Études chez l'animal

Les études réalisées chez l'animal permettent de compléter les données humaines.

L'absorption par voie cutanée d'arsenic (V) est estimée entre 1 et 33 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ (Dutkiewicz, 1977) suite à l'immersion de la queue de rats femelles dans une solution d'arséniate de sodium pendant 1 heure.

Lors de l'exposition par inhalation, il a été montré que l'arsenic n'a pas de tropisme spécifique : il est retrouvé dans tous les organes internes.

Les niveaux de méthylation des métabolites de l'arsenic et leurs proportions respectives varient d'une espèce animale à l'autre ; elles ne sont pas directement transposables à l'homme.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Mécanisme d'action et spécificité en fonction de la spéciation

La toxicité de l'arsenic est intimement liée à son processus de métabolisation. L'arsenic pentavalent absorbé est rapidement réduit en arsenic trivalent, qui va alors se distribuer dans les différents tissus et entrer dans les cellules (surtout les hépatocytes). L'As(III) étant considéré comme plus toxique que l'As(V) (NAS, 1977), cette étape est considérée comme une bio-activation plutôt qu'une détoxification. Ferguson et Gavis ont ainsi montré que la valence (III) était 60 fois plus toxique que la valence (V) (Ferguson et Gavis, 1972).

L'As(III) et l'As(V) interagissent différemment avec les composants cellulaires et tissulaires. Il en résulte une distribution tissulaire et des mécanismes de toxicité différents pour ces deux composés :

- la toxicité de l'As(V) est en partie due à sa transformation en arsenic trivalent (Huang et Lee, 1996). Il peut agir comme un analogue du phosphate et ainsi jouer le rôle de découpleur des phosphorylations oxydatives (Aposhian *et al.*, 1989) en se substituant à un phosphate inorganique dans les réactions de glycolyse catalysées par la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (Huang et Lee, 1996 ; Azzone et Ernster, 1961). Il se fixe plus facilement sur les os que l'As(III). Il peut perturber la synthèse d'ATP et inhiber la glycolyse.
- l'As(III) a une affinité particulière pour les groupements sulfhydriques constitutifs de nombreuses protéines ou enzymes. Ainsi, la principale modification biochimique observée est l'inhibition du complexe pyruvate déshydrogénase. L'arsenic trivalent se lie aux groupements sulfhydriques de la lipoamide, qui est le co-facteur nécessaire à la conversion du pyruvate en acétyl co-enzyme A. Il en résulte, par réduction de l'activité du cycle de l'acide citrique, une diminution de l'adénosine triphosphate (ATP) (Peters, 1955).

L'As(III) se fixe aussi de façon privilégiée sur la peau et les phanères (kératine) et peut inhiber l'activité de certaines enzymes.

L'arsenic trivalent interfère également avec la production de glucose et son entrée dans la cellule. L'arsenic inhibe l'activité de la pyruvate carboxylase, altérant ainsi la néoglucogénèse (Szincz et Forth, 1988). L'arsenic trivalent affecte d'autres enzymes comportant des groupements - SH, notamment impliquées dans le transport trans-membranaire du glucose (Liebl *et al.*, 1992).

L'importance de l'inhibition des enzymes thiolases qui catalysent l'étape finale de l'oxydation des acides gras est moins claire (Rein *et al.*, 1995). Cette diminution de l'oxydation des acides gras conduit à une diminution de la production d'ATP mais qui paraît insignifiante au regard de celle induite par l'inhibition du complexe pyruvate déshydrogénase.

L'arsenic trivalent inhibe également la glutathion synthétase, la glucose-6-phosphate déshydrogénase et la glutathion réductase (Cebrian *et al.*, 1983). Le glutathion

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

réduit facilite le métabolisme de l'arsenic, protège les hématies des lésions d'oxydation et maintient le fer de l'hémoglobine sous forme ferreux ; parallèlement, son taux diminue (Szinicz et Forth, 1988). L'arsenic trivalent induit la production de cytokines promotrices de croissance et des facteurs de croissance dans les kératinocytes (Germolec *et al.*, 1996).

La toxicité différentielle entre l'As(III) et l'As(V) n'apparaît néanmoins que pour une exposition à de fortes concentrations du composé. Après une exposition à de faibles concentrations d'As(III) ou d'As(V), la distribution dans les tissus, la rétention et la toxicité des deux composés sont similaires. En revanche, en cas d'exposition à de fortes concentrations, la rétention d'As est beaucoup plus importante s'il s'agit d'As(III).

Jusque récemment, les formes inorganiques étaient considérées comme 100 fois plus toxiques que les formes organiques de l'arsenic (NRC, 1999). Toutefois, des données récentes semblent indiquer que la conversion de l'arsenic de sa forme inorganique vers sa forme organique n'est pas nécessairement une détoxification. De plus, très peu de données sont disponibles concernant la toxicité des métabolites méthylés trivalents de l'arsenic, soit le MMA(III) et le DMA(III).

En considérant la forte réactivité de l'arsenic trivalent, et plus spécifiquement sa forte affinité avec les thiols, les formes méthylées trivalentes pourraient donc être potentiellement aussi actives biologiquement que l'As(III) (Styblo *et al.*, 2000). Plusieurs études ont ainsi montré que le MMA(III) est en fait plus toxique pour les hépatocytes que le MMA(V) et l'arsénite (Aposhian *et al.*, 2000 ; Petrick *et al.*, 2000 ; Styblo *et al.*, 2000 ; NRC, 2001). Les formes trivalentes de l'arsenic MMA(III) et DMA(III) induisent ainsi un risque accru en ce qui concerne la cytotoxicité (Styblo *et al.*, 2000), la génotoxicité (Mass *et al.*, 2001 ; Nesnow *et al.*, 2002) et l'inhibition des enzymes anti-oxydantes (Styblo *et al.*, 1997 ; Lin *et al.*, 2001). Le MMA(III) et le DMA(III) présentent la même affinité que l'iAs(III) pour des protéines cellulaires spécifiques (Styblo *et al.*, 1996 ; Styblo et Thomas, 1997). Ainsi, comme l'As(III), le MMA(III) a la capacité d'inhiber la glutathion réductase, enzyme clé du métabolisme du GSH.

L'implication de ces formes méthylées trivalentes dans la cancérogénicité de l'arsenic est aussi envisagée depuis peu par Bredfeldt *et al.* (2006) : ces auteurs ont en effet mis en évidence la transformation maligne de cellules urothéliales humaines *in vitro* par ces formes méthylées.

Mass *et al.* (2001) ont montré que ces formes organiques de l'arsenic seraient plus actives que les formes inorganiques pour altérer les chromosomes et induire des lésions à l'ADN. Toutefois, ces résultats ne sont pour l'instant que fragmentaires et demandent à être confirmés par de nouvelles études. Ils tendent à montrer que la voie de méthylation de l'arsenic dans l'organisme jouerait un rôle important dans l'induction et la survenue d'effets toxiques associés à une exposition à l'arsenic inorganique (Valenzuela *et al.*, 2005). Différents mécanismes de toxicité sont envisagés et étudiés pour tenter d'élucider le lien existant entre les métabolites méthylés trivalents de l'arsenic et l'apparition de lésions cutanées typiques à l'arsenic : une accumulation accrue de l'arsenic sous cette forme dans les cellules (Hirano *et*

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

al., 2004), une stimulation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance au niveau des kératinocytes de l'épiderme par le MMA(III), à l'origine de difficultés pour la cellule à maintenir son homéostasie et l'intégrité de la barrière cutanée (Vega *et al.*, 2001), de même qu'une affinité supérieure des formes trivalentes pour les thiols (Shiobara *et al.*, 2001).

L'ordre relatif de toxicité pouvant résulter de ces études serait donc le suivant :

MMA(III) et DMA(III) > arsénite (III) > arséniate (V) > MMA(V) et DMA(V)

Résumé : L'arsenic inorganique est facilement absorbé par voie orale (> 90 %) et, dans une moindre mesure par voie respiratoire (entre 30 et 34 %) ; l'absorption cutanée est négligeable. Une fois absorbé, il est transporté dans le sang et distribué rapidement dans tous les organes (principalement le foie et les reins). L'arsenic a aussi la capacité de traverser la barrière placentaire. La métabolisation de l'arsenic passe par des réactions d'oxydation et de méthylation, jusqu'à obtention de métabolites méthylés, majoritairement éliminés via l'urine.

La toxicité de l'arsenic est intimement liée à son processus de métabolisation, avec une toxicité différentielle entre l'As(III) et l'As(V). L'ordre relatif de toxicité estimé à partir d'études récentes serait le suivant :

MMA(III) et DMA(III) > arsénite (III) > arséniate (V) > MMA(V) et DMA(V)

3.2 Toxicologie aiguë

Études chez l'homme

Les effets aigus, suite à l'ingestion d'arsenic inorganique, sont typiquement gastro-intestinaux associant nausées, vomissements, hémorragies gastro-intestinales, douleurs abdominales et diarrhées qui prennent parfois l'aspect « eau de riz », décrite sous le nom de « choléra arsenical », pouvant conduire au décès. Ces symptômes surviennent rapidement, dans les heures suivant l'ingestion (Kersjes *et al.*, 1987 ; Marsha et Ford, 1998).

Ils s'accompagnent souvent d'une instabilité hémodynamique se traduisant par une tachycardie sinusale et une hypotension artérielle orthostatique (Uede et Furukawa, 2003). Parfois, une franche diminution de la pression artérielle oriente faussement vers un choc septique ou un infarctus du myocarde. Une fièvre peut également exister perturbant le diagnostic (Bolliger *et al.*, 1992 ; Cullen *et al.*, 1995).

Les intoxications aiguës sévères s'accompagnent également d'une encéphalopathie aiguë avec confusion (Beckett *et al.*, 1986 ; Uede et Furukawa, 2003 ; Vantroyen *et al.*, 2004), convulsions, coma associé à une atteinte poly-viscérale : détresse respiratoire, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA), hépatite,

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

rhabdomyolyse, anémie hémolytique (Chan et Matthews, 1990), insuffisance rénale (Hutton et Christian, 1983 ; Bolliger *et al.*, 1992). Les convulsions peuvent être en rapport avec des troubles du rythme cardiaque, en particulier des torsades de pointes (Goldmish et From, 1980).

D'autres signes se manifestent dans les jours ou semaines qui suivent. Une neuropathie périphérique, due à une dégénérescence axonale, peut se développer en une à trois semaines après l'ingestion d'arsenic. Chez neuf patients, la neuropathie (Le Quesne et Mc Leod, 1977 ; Chuttani *et al.*, 1967) s'est développée en 24 heures. Les troubles sensitifs prédominent au début au niveau des extrémités, puis l'atteinte progresse vers la racine avec hypoesthésie, diminution de la sensation du toucher, diminution des réflexes ostéo-tendineux. L'atteinte motrice suit cette évolution. Parfois, le tableau réalise un syndrome de type Guillain-Barré² (Donofrio *et al.*, 1987).

De nombreux troubles neuropsychiques ont été décrits dans la période sub-aiguë : céphalées, confusion, perte de mémoire, irritabilité, modification de la personnalité, hallucinations, délires et convulsions (Freeman et Grauch, 1978 ; Marsha et Ford, 1998 ; Danan *et al.*, 1984).

Les lésions de la peau et des phanères (Park et Currier, 1991 ; Valentine *et al.*, 1992) observées après une intoxication aiguë incluent un rash maculeux diffus et prurigineux, une alopecie en plaques, une desquamation non prurigineuse et brunâtre, une dermite exfoliative. Les lignes blanches au niveau des ongles (ou lignes de Mees) s'observent dans moins de 5 % des cas (Abernathy *et al.*, 1992) et surviennent 30 à 40 jours après l'ingestion ; suivant la croissance des ongles (environ 1 mm par semaine), elles permettent ainsi une datation approximative de l'exposition (Heyman *et al.*, 1956).

La dose létale pour l'homme adulte est estimée entre 1 et 3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'arsenic (Vallee *et al.*, 1960 ; Schoolmeester et White, 1980 ; Zaloga *et al.*, 1985 ; Kamijo *et al.*, 1998 ; Benramdane *et al.*, 1999 ; Civantos *et al.*, 1995 ; Levin-Sherz *et al.*, 1987).

Études chez l'animal

Les effets observés chez l'animal sont comparables à ceux qui ont été constatés chez l'homme, l'arsenic trivalent étant souvent plus toxique que l'arsenic pentavalent (OMS IPCS, 2001).

Pour les dérivés inorganiques de l'arsenic, la DL₅₀ par voie orale est comprise entre 15 et 293 mg.kg⁻¹ de poids corporel chez le rat et entre 11 et 150 mg.kg⁻¹ pour les autres animaux de laboratoire. Dans la majorité des cas, la mort survient le jour suivant l'exposition (Schwartz, 1922 ; Dieke et Richter, 1946 ; Harrison *et al.*, 1958 ; Done et Peart, 1971 ; Gaines, 1960 ; Kaise *et al.*, 1985).

² Syndrome de type Guillain-Barré : maladie rare qui affecte les nerfs périphériques et qui se caractérise principalement par une faiblesse, voire une paralysie et s'accompagne souvent de sensations anormales.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Lors d'expositions répétées par voie orale, il a été montré que les chiens et les singes mouraient pour des expositions à $3 \text{ mg As.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'arséniate (As V) et d'arsénite (As III) (Byron *et al.*, 1967 ; Heywood et Sortwell, 1979).

Lors de l'exposition par voie cutanée aux dérivés inorganiques de l'arsenic, des irritations ont été rapportées chez la souris pour des expositions à $2,5 \text{ mg As.kg}^{-1}$ d'arsénite de sodium (Boutwell, 1963). En revanche, aucun effet n'est retrouvé chez le cobaye exposé à des solutions aqueuses contenant $4\ 000 \text{ mg As.L}^{-1}$ sous forme d'arsénate ou 580 mg As.L^{-1} sous forme d'arsénite (Wahlberg et Boman, 1986). L'application cutanée d'acide monométhylarsonique chez le lapin induit une irritation modérée (Jaghabir *et al.*, 1988).

Résumé : Les principaux effets aigus, observés suite à l'ingestion d'arsenic inorganique, sont typiquement gastro-intestinaux associant nausées, vomissements, hémorragies gastro-intestinales, douleurs abdominales et diarrhées. Des effets sur le système nerveux et la peau peuvent aussi apparaître dans les jours ou les semaines suivant l'exposition. Les effets constatés chez l'animal sont comparables.

3.3 Toxicologie chronique

3.3.1 Effets généraux (non cancérigènes -non reprotoxiques)

Études chez l'homme

Effets sur la peau et les muqueuses

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 hypo-pigmentées (Ahmad *et al.*, 1997, 1999 ; Ahsan *et al.*, 2000 ; Chakraborti *et al.*, 2003a ; Chakraborti *et al.*, 2003b ; Chakraborty et Saha 1987 ; Guha Mazumder *et al.*, 1988, 1998a, 1998b, 1998c ; Guo *et al.*, 2001b ; Guo *et al.*, 2006 ; Hauptert *et al.*, 1996 ; Liu *et al.*, 2002 ; Milton *et al.*, 2004 ; Tseng *et al.*, 1968).

Dans les cas d'intoxication par l'eau de boisson, ces manifestations cutanées, et en particulier les kératoses, sont les signes les plus sensibles et les plus précoces des effets de l'arsenic (Ahsan *et al.*, 2006 ; Guo *et al.*, 2006). Plus de 10000 personnes ont participé à l'étude transversale d'Ahsan *et al.* (2006) : des données individuelles sur l'exposition via l'eau de boisson (concentrations comprises entre $1,8$ et $256 \mu\text{g.L}^{-1}$) et les lésions cutanées observées (mélanose et hyperkératose) ont été recueillies. C'est de plus la seule étude disponible pour laquelle l'influence du sexe (les hommes sont plus sensibles) et du statut nutritionnel sur les lésions cutanées a été prise en compte. D'après ces études, lors d'expositions chroniques, les lésions cutanées apparaissent à partir de $10 \mu\text{g.L}^{-1}$. En dessous de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$, 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 $10 \mu\text{g.L}^{-1}$ soit $0,8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (hypothèses : consommation d'eau 4 L.j^{-1} , poids moyen 50 kg). En 2006, des relations dose-

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

réponse ont été mises en évidence entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson (concentrations supérieures à 50 µg.L⁻¹) 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 Bowen³ est une lésion précancéreuse.

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 (Col *et al.*, 1999), avec un taux d'apparition élevé lors d'expositions à de fortes concentrations. De même, en présence de fortes concentrations en arsenic (entre 0,384 et 1,034 mg As.m⁻³), 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.

Suite à des expositions prolongées, rhinites, laryngites, gingivites, stomatites et perforations de la cloison nasale peuvent aussi être observées.

Effets sur le système cardiovasculaire

Les effets sur le système cardiovasculaire se manifestent au niveau du cœur et du système vasculaire lui-même (maladie de Raynaud). Ainsi, des troubles de la conduction avec modification de la repolarisation incluant un allongement de l'intervalle Q-T, des modifications non spécifiques du segment S-T, des troubles du rythme ventriculaire (Cullen *et al.*, 1995 ; Glazener *et al.*, 1968 ; Goldsmith et From 1980 ; Heyman *et al.*, 1956 ; Little *et al.*, 1990 ; Mizuta *et al.*, 1956 ; Moore *et al.*, 1994 ; Mumford *et al.*, 2007 ; Joye *et al.*, 1999) et de l'hypertension sont observés (Zierold *et al.*, 2004).

L'ingestion par une population chilienne de 0,6 à 0,8 ppm d'arsenic dans l'eau de boisson (correspondant à des doses de 0,02 à 0,06 mg As.kg⁻¹.j⁻¹, fonction de l'âge) augmente l'incidence de la maladie de Raynaud et la cyanose des doigts et des orteils (Borgano et Grelber, 1972 ; Zaldivar et Guillier, 1977 ; ATSDR, 2007). L'autopsie de 5 enfants de cette région a mis en évidence l'épaississement des petites et moyennes artères dans tout le corps et plus particulièrement au niveau cardiaque (Rosenberg, 1974). Ces épaississements ont également été rapportés chez des négociants allemands en vin exposés à l'arsenic (Roth, 1957).

³ Maladie de Bowen : carcinome épidermique, favorisé par le soleil et l'arsenic. Elle peut toucher la peau mais aussi les muqueuses et se présente sous la forme d'une lésion brun rougeâtre arrondie ou arciforme bien limitée dont la surface est un peu surélevée et squameuse.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

L'étude menée par Lewis *et al.* (1999), sur la cohorte du comté de Millard, indique un excès significatif de mortalité cardiovasculaire chez les hommes (SMR = 2,20 ; 95 % IC = 1,36-3,36) et les femmes (SMR = 1,73 ; 95 % IC = 1,13-2,50). Un excès non significatif de décès par athérosclérose est aussi noté.

Plusieurs études réalisées chez des salariés, exposés par inhalation aux vapeurs de trioxyde d'arsenic, ont mis en évidence une augmentation du risque de mortalité par accident cardiovasculaire (Axelson *et al.*, 1978 ; Lee-Feldstein, 1983 ; Wall, 1980). Certaines études ne confirment pas ces résultats (Jarup *et al.*, 1989). Les niveaux d'exposition ne sont pas connus. Il est probable que les effets observés soient également liés à d'autres facteurs de risques tels que le plomb ou la fumée de cigarette.

Par inhalation, les effets cardiovasculaires 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⁻³ pendant 23 ans (Lagerkvist *et al.*, 1986). La diminution des niveaux d'exposition des travailleurs à l'arsenic, dans les années qui ont suivi l'arrêt de l'exposition, a permis un retour à la normale du calibre des vaisseaux sanguins (Lagerkvist *et al.*, 1988). A partir de ces études, une LOAEC pour le syndrome de Raynaud peut être fixée à 0,36 mg As.m⁻³.

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 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 exposition à l'arsenic et mortalité par maladies cardiovasculaires, d'autant plus que les ouvriers concernés ont été exposés à d'autres métaux.

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

Maladie des pieds noirs

L'atteinte la plus caractéristique de cette intoxication est « la maladie des pieds noirs » (ou 'Blackfoot disease'), endémique de la région de Taïwan, suite à l'ingestion d'eau de boisson contenant de l'arsenic à des niveaux de l'ordre de 0,17 à 0,80 ppm (Tseng, 1977), correspondant à des doses de 0,014 à 0,065 mg As.kg⁻¹.j⁻¹ (Albernathy *et al.*, 1989). Cette maladie est caractérisée par une diminution progressive de la circulation sanguine périphérique (consécutives à une athérosclérose sous-jacente) au niveau des pieds, se manifestant par l'installation insidieuse d'une sensation de froid et d'engourdissement, suivie d'ulcérations et d'une coloration noire des téguments. Elle évolue en une gangrène sèche (Chen *et al.*, 1988 ; Ch'i et Blackwell, 1968 ; Tseng, 1977 ; Tseng, 1989 ; Tseng *et al.*, 1968). Si les études à Taïwan démontrent clairement l'association entre la maladie des pieds noirs et des apports excessifs d'arsenic par l'eau de boisson, cette observation n'est pas retrouvée dans d'autres régions. Il est probable que la malnutrition, des co-expositions ou des capacités

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

de méthylation différentes selon les individus, jouent un rôle dans la physiopathologie de cette maladie (Ko, 1986 ; Lu *et al.*, 1990 ; Tseng *et al.*, 2005 ; Tseng, 2008 ; Yu *et al.*, 1984). Néanmoins, dans d'autres pays, les études confirment les effets de l'arsenic sur le système vasculaire périphérique.

Les études concernant la maladie des pieds noirs ont également mis en évidence une association entre l'exposition à l'arsenic par l'eau de boisson des puits et la mortalité par cause cardiaque (Chen *et al.*, 1988 ; Wu *et al.*, 1989 ; Chen *et al.*, 1996 ; Tsai *et al.*, 1999). Les mêmes recherches dans des régions où la contamination est moins importante ne sont pas aussi tranchées dans leurs résultats. Engel et Smith (1994), dans une étude de la mortalité d'étiologie cardiovasculaire dans 30 villes américaines, comparée au nombre attendu de décès, retrouvent un excès de mortalité par atteinte du système vasculaire. Les rapports standardisés de mortalité (SMR) sont élevés lorsque les taux d'arsenic sont supérieurs à 20 µg.L⁻¹.

Hypertension

Les études sur les liens entre une exposition chronique à l'arsenic et l'hypertension sont peu nombreuses, se résumant à deux études « environnementales » (Chen *et al.*, 1985 ; Rahman *et al.*, 1999) et une lors d'une exposition professionnelle (Jensen et Hansen, 1998). Les trois études constatent une élévation de la pression artérielle sanguine avec l'exposition à l'arsenic. La prévalence de l'hypertension artérielle est augmentée de 1,56 pour les populations examinées par Chen *et al.* (1985) dans les régions d'endémie de la maladie des pieds noirs par comparaison à des populations non-exposées. Au Bangladesh, Rahman *et al.* (1999) concluent à une relation dose-réponse entre l'exposition à l'arsenic et l'augmentation de la pression artérielle. Cependant, des analyses d'eau complètes ne sont pas disponibles et il existe des incertitudes dans l'identification de la population et leur niveau d'exposition. Dans un groupe de travailleurs danois, dont l'excrétion urinaire d'arsenic était de 22,3 µmol.L⁻¹ soit deux fois la valeur de référence, l'augmentation de la pression artérielle systolique était statistiquement significative par comparaison aux témoins (Jensen et Hansen, 1998).

Effets hématologiques

De nombreuses études rapportent l'apparition d'**effets hématologiques**, tels une anémie et une leucopénie suite à l'ingestion de dérivés inorganiques de l'arsenic. L'anémie est habituellement normochromique et normocytaire (Kyle et Pease, 1965 ; Chakraborti *et al.*, 2003a). Ces effets sont rapportés aussi bien lors d'expositions aiguës (Chan et Matthews, 1990), subaiguës (Franzblau et Lilis, 1989 ; Goldsmith et From, 1980 ; Heyman *et al.*, 1956 ; Mizuta *et al.*, 1956 ; Westhoff *et al.*, 1975), que chroniques (Glazener *et al.*, 1968 ; Kyle et Pease, 1965 ; Nagai *et al.*, 1956 ; Tay et Seath, 1975 ; Guha Mazumder *et al.*, 1992). Il semblerait que ces effets soient liés à la fois aux actions cytotoxiques et hémolytiques directes sur les cellules sanguines (Armstrong *et al.*, 1984 ; Biswas *et al.*, 2008 ; Fincher et Koerker, 1987 ; Goldsmith et From, 1980 ; Kyle et Pease, 1965 ; Lerman et Green, 1980) et à

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

une inhibition de l'érythropoïèse (Kyle et Pease, 1965 ; Lerman et Green, 1980). Ces effets s'observent pour des doses supérieures ou équivalentes à 0,05 mg As.kg⁻¹.j⁻¹ (Chakraborti *et al.*, 2003a).

Toutefois, cette association entre exposition chronique et troubles hématologiques n'a pas été mise en évidence en Alaska, Arizona, Utah ou au Michigan (NRC, 1999).

En revanche, l'exposition aux dérivés inorganiques de l'arsenic, par inhalation n'induit pas d'effets hématologiques (Beckett *et al.*, 1986 ; Bolla-Wilson et Bleecker, 1987 ; Ide et Bullough, 1988 ; Morton et Caron, 1989 ; Watrous et McCaughey, 1945).

Effets neurologiques

Lors de l'exposition par ingestion aux dérivés inorganiques de l'arsenic, de nombreuses études épidémiologiques ont révélé la survenue d'atteintes du système nerveux. Les expositions chroniques ou sub-aiguës à de faibles doses, comprises entre 0,03 et 0,1 mg As.kg⁻¹.j⁻¹, induisent des neuropathies périphériques symétriques (Chakraborti *et al.*, 2003a ; Chakraborti *et al.*, 2003c ; Lewis *et al.*, 1999 ; Muzi *et al.*, 2001). Elles se manifestent initialement par des paresthésies des extrémités des pieds et des mains, parfois accompagnées d'engourdissement et progressent vers la racine du membre en quelques jours. Les paresthésies peuvent être douloureuses, décrites comme une brûlure en chaussette ou en gant. Des douleurs musculaires intenses et une fatigabilité importante peuvent conduire à une incapacité motrice (Heyman *et al.*, 1956 ; Le Quesne et McLeod, 1977 ; Kelafant *et al.*, 1993).

Les nerfs moteurs et sensoriels sont atteints (Chhuttani *et al.*, 1967 ; Heyman *et al.*, 1956). L'atteinte porte sur la vitesse de conduction nerveuse motrice et sur des altérations des potentiels d'action sensitifs (LeQuesne et McLeod, 1977). L'analyse histologique révèle des altérations axonales avec ou sans démyélinisation (Goebel *et al.*, 1990 ; Hindmarsh et McCurdy, 1986 ; LeQuesne et McLeod, 1977). Certains de ces effets sont partiellement réversibles après l'arrêt de l'exposition. Cependant, ce phénomène de récupération est souvent long et n'est jamais complet (Fincher et Koerker, 1987 ; LeQuesne et McLeod, 1977 ; Murphy *et al.*, 1981). Lors d'exposition chronique par l'eau de boisson, l'exposition à des doses élevées, pouvant dépasser les 0,064 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (équivalent à 800 µg.L⁻¹), 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 6 µg As.kg⁻¹.j⁻¹.

Des neuropathies périphériques sensorielles et motrices (Feldman *et al.*, 1979 ; Landau *et al.*, 1977) et des encéphalopathies franches (Beckett *et al.*, 1986 ; Morton et Caron, 1989) sont rapportées lors d'expositions par inhalation aux dérivés inorganiques de l'arsenic. Ces effets sont partiellement réversibles à l'arrêt de l'exposition (Beckett *et al.*, 1986). Gerr *et al.* (2000) rapportent une augmentation de l'incidence des neuropathies périphériques, observée chez les riverains d'une usine de pesticides utilisant l'arsenic (Gerr *et al.*, 2000). Une diminution de la vitesse de conduction nerveuse a aussi été mise en évidence par plusieurs

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

auteurs, chez des mineurs (Blom *et al.*, 1985 ; Feldman *et al.*, 1979 ; Lagerkvist et Zetterlund, 1994), permettant de fixer une LOAEC pour cet effet à 0,31 mg As.m⁻³.

Effets hépatiques

Plusieurs études ont mis en évidence des **effets hépatiques** induits par les dérivés inorganiques de l'arsenic, lors de leur administration par voie orale. Ils se manifestent par une hépatomégalie, des douleurs abdominales, une perte d'appétit, une indigestion chronique associée à une hypertension portale (Chakraborty et Saha, 1987 ; Franklin *et al.*, 1950 ; Mazumder *et al.*, 1988 ; Mizuta *et al.*, 1956 ; Silver et Wainman, 1952 ; Wade et Frazer, 1953) pouvant être associées, dans certains cas, à une élévation du niveau sanguin des enzymes hépatiques (Armstrong *et al.*, 1984 ; Franzblau et Lilis, 1989 ; Chakraborty et Saha, 1987 ; Guha Mazumder, 2005 ; Hernandez-Zavala *et al.*, 1998 ; Liu *et al.*, 2002). Ces effets sont plus souvent observés dès 6 µg As.kg⁻¹.j⁻¹ (Hernandez-Zavala *et al.*, 1998). Les conséquences les plus sérieuses de ces atteintes hépatiques sont des cirrhoses avec ou sans ascite (Tsai *et al.*, 1999), les patients mourant généralement entre 6 et 12 mois après l'apparition d'ascite (Liu *et al.*, 2002). Plusieurs auteurs suggèrent que les lésions hépatiques observées sont secondaires à une atteinte des endothéliums des vaisseaux hépatiques (Morris *et al.*, 1974 ; Rosenberg, 1974 ; Labadie *et al.*, 1990).

Effets digestifs

Lors d'expositions prolongées à de faibles doses par ingestion de dérivés inorganiques de l'arsenic, des nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales sont observés (Borgano et Greiber, 1972 ; Cebrian *et al.*, 1983 ; Franzblau et Lilis, 1989 ; Holland, 1904 ; Huang *et al.*, 1985 ; Mazumder *et al.*, 1988 ; Mizuta *et al.*, 1956 ; Muzi *et al.*, 2001 ; Nagai *et al.*, 1956 ; Silver et Wainman, 1952 ; Uede et Furukawa, 2003 ; Vantroyen *et al.*, 2004 ; Wagner *et al.*, 1979). Ces effets ne sont pas visibles pour des niveaux d'exposition de l'ordre de 0,01 mg As.kg⁻¹.j⁻¹ (Harrington *et al.*, 1978 ; Valentine *et al.*, 1985). Mizuta *et al.* (1956) rapportent une intoxication massive de 220 personnes, ayant consommé de la sauce de soja contaminée par 100 mg.L⁻¹ d'arsenic sous forme d'arséniate de calcium. Les doses journalières estimées sont de 3 mg.j⁻¹ soit 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹, pour une exposition comprise entre 2 et 3 semaines. Un LOAEL de 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹ en a été déduit par les auteurs. Ces symptômes diminuent rapidement après l'arrêt de l'exposition.

Des nausées, vomissements et diarrhées sont également rapportées chez des salariés, exposés par inhalation à des niveaux élevés de poussières et vapeurs d'arsenic inorganique (Beckett *et al.*, 1986 ; Bolla-Wilson et Blecker, 1987 ; Morton et Caron, 1989). La seule donnée disponible, concernant les niveaux d'exposition, correspond à ceux mesurés chez un salarié exposé à 0,11 mg As.m⁻³ de trioxyde d'arsenic et présentant des nausées et une anorexie. Ces effets sont réversibles et ne sont pas retrouvés lors d'expositions professionnelles à de faibles concentrations (Dunlap, 1921 ; Pinto et McGill, 1953).

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Effets pancréatiques - Implication de l'arsenic dans le diabète

La recherche d'une corrélation entre l'exposition à l'arsenic et le **diabète de type 2** (non-insulino-dépendant) est fondée au plan physiopathologique, mais n'a donné lieu à des publications que depuis une dizaine d'années. Les travaux portent majoritairement sur des expositions par ingestion d'arsenic. Lai *et al.* (1994) ont montré une relation entre arsenic inorganique ingéré et la prévalence de ce diabète dans une population de 891 adultes taiwanais. Après ajustement pour l'âge et le sexe, dans cette population qui vit en zone d'endémie de la maladie des pieds noirs, la prévalence du diabète est double de celle observée dans la population de Taipei et de Taiwan. Il est relevé, par les mêmes auteurs, une relation dose-réponse entre le taux d'arsenic dans l'eau et la prévalence de l'affection après prise en compte de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et du niveau d'activité physique. Les risques relatifs sont de 6,61 et 10,05 pour des expositions cumulées de 0,1 - 15 ppm par an et plus de 15 ppm par an respectivement. Tsai *et al.* (1999) ont rapporté un excès de mortalité par diabète de populations exposées à l'arsenic dans quatre quartiers par rapport à la mortalité locale et nationale. Tseng *et al.* (1968) confirment ces données dans une étude de cohorte d'habitants des régions endémiques de la maladie des pieds noirs. Il existe une association entre l'exposition cumulée à l'arsenic de l'eau de boisson et le diabète non insulino-dépendant (Tseng *et al.*, 2000a ; Tseng *et al.*, 2000b ; Tseng *et al.*, 2002 ; Wang *et al.*, 2003). Une telle association est notée au Bangladesh par Rahman *et al.* (1998) qui utilise la kératose comme indicateur de l'exposition à l'arsenic. Le risque relatif est de 5,9. Lewis *et al.* (1999) n'ont pas retrouvé de lien entre l'arsenic de l'eau de boisson et le diabète dans l'étude de la mortalité en Utah. Cependant, le diabète est une affection de faible mortalité aux USA et des études complémentaires seraient nécessaires pour conclure au rejet de l'hypothèse. 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) a été réalisée récemment abordant cette problématique (Navas-Acien *et al.*, 2006). 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 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⁻¹ 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.

Dans le monde du travail, l'association entre une exposition à l'arsenic et le diabète est très peu décrite et présente 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). Rahman *et al.* (1996) trouvent un risque à peine significatif de diabète chez des employés d'une usine de verre considérés comme exposés à l'arsenic. Dans une toute petite population (12 cas exposés) de la cohorte de Rönnskär, Rahman et Axelson (1995) ont noté aussi une élévation très faible du risque de diabète. Ces résultats sont également retrouvés par Jensen et Hansen (1998) dans une cohorte de 40 employés

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

exposés à l'arsenic. Par contre, 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 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ par an (Rahman *et al.*, 1998).

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 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (soit environ 0,8 à 80 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$) (Meliker *et al.*, 2007).

Autres effets

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 laryngites, pour des doses d'arsenic comprises entre 0,03 et 0,05 $\text{mg}\cdot\text{As}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ (Ahmad *et al.* 1997 ; Mizuta *et al.* 1956). Quelques patients ont présenté des bronchites, avec leurs séquelles, suite à des intoxications chroniques (Milton et Rahman, 2002 ; Mazumder *et al.*, 2005). 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.

Différentes études, réalisées chez l'homme, montrent l'absence de signes cliniques **rénaux**, mêmes pour des niveaux d'exposition aux dérivés inorganiques de l'arsenic, induisant des altérations d'autres organes. Seules des augmentations des niveaux de créatinine ou de bilirubine sériques (Armstrong *et al.*, 1984 ; Levin-Scherz *et al.*, 1987) et une protéinurie modérée (Armstrong *et al.*, 1984 ; Glazener *et al.*, 1968 ; Tay et Seah, 1975) sont mesurées.

Très peu d'auteurs ont cherché à identifier les effets induits sur le **système immunitaire**, lors de l'exposition par inhalation aux dérivés inorganiques de l'arsenic. Les niveaux d'immunoglobulines ne sont pas altérés dans le sérum de salariés exposés professionnellement (Bencko *et al.*, 1988). Lors de l'exposition par voie dermique aux dérivés inorganiques de l'arsenic, il est probable que l'arsenic soit sensibilisant pour l'homme (Mohamed, 1998) pour des expositions comprises entre 5,2 et 14,4 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$. Cependant, les résultats ne sont pas clairs et des effets croisés avec le nickel sont supposés (Holmqvist, 1951 ; Wahlberg et Boman, 1986).

L'ensemble des effets de l'arsenic inorganique, observés après inhalation ou ingestion, est repris dans le tableau de synthèse ci-après. Les doses à partir desquelles ces effets se manifestent ont été recensées autant que possible dans les études les plus récentes.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Cible	Exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Référence
Peau	Orale	Hyperkératose mains et plantes des pieds Hyperpigmentation Maladie de Bowen	NOAEL = 0,8 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ LOAEL = 10 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Rahman <i>et al.</i> , 2003
		Relations dose-effet mise en évidence		Guo <i>et al.</i> , 2006 Rahman <i>et al.</i> , 2006
	Inhalation	Hyperkératoses, hyperpigmentations, dermatites	LOAEC = 0,384 mg.m ⁻³	Cöl <i>et al.</i> , 1999 Perry <i>et al.</i> , 1948
Foie	Orale	Hépatomégalie Perturbations enzymatiques Cirrhose	LOAEL = 6 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Hernandez-Zavala <i>et al.</i> , 1998
	Inhalation	Non concerné		
Système gastro-intestinal	Orale	Douleurs abdominales Anorexie Nausées / vomissements / diarrhées	LOAEL = 10 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Harrington <i>et al.</i> , 1978 Valentine <i>et al.</i> , 1985
	Inhalation	Effets négligeables		
Voie respiratoire	Orale	Toux, rhinorhées, laryngites	LOAEL = 30 - 50 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Ahmad <i>et al.</i> , 1997
	Inhalation (poussières As)	Emphysème, pneumoconiose	Pas de relation dose-effet concluante	
Système cardio-vasculaire	Orale	Arythmies, péricardites Maladie de Raynaud, « Blackfoot disease » - gangrène Atteintes cérébrovasculaires et microvasculaires	LOAEL = 14 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Tseng <i>et al.</i> , 1968, 1995, 1996
	Inhalation	Maladie de Raynaud Atteintes cérébrovasculaires Cardiopathies	LOAEC = 0,36 mg.m ⁻³	Lagerkvist <i>et al.</i> , 1986
Sang	Orale	Anémie Leucopénie	LOAEL = 50 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Chakraborti <i>et al.</i> , 2003
	Inhalation	Non décrit		
Système neurologique	Orale	Neuropathies périphériques symétriques	NOAEL = 6 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ LOAEL = 30-100 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Chakraborti <i>et al.</i> , 2003a, 2003b, Rahman <i>et al.</i> , 2003

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Cible	Exposition	Effets	NOAEL/LOAEL	Référence
	Inhalation	Neuropathies périphériques Diminution de la vitesse de conduction nerveuse	LOAEC = 0,31 mg.m ⁻³	Lagerkvist et Zetterlund, 1994
Diabète type 2	Orale	-	LOAEL = 0,8 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Meliker <i>et al.</i> , 2007
	Inhalation		Non décrit	

Études chez l'animal

Lors de l'exposition à des dérivés inorganiques de l'arsenic par ingestion, les rats présentent des effets similaires à ceux observés chez l'homme. Des expositions répétées à des doses de trioxyde d'arsenic (11 mg As.kg⁻¹.j⁻¹) pendant plusieurs semaines induisent des altérations vasculaires (Bekemeier et Hirschelmann, 1989). Cependant, aucun effet histopathologique n'est rapporté au niveau cardiaque chez le rat ou le chien lors de l'exposition à l'arséniate ou l'arsénite pendant 2 ans (Byron *et al.*, 1967).

Une diminution de la réponse humorale aux antigènes et des différents compléments est rapportée chez la souris, exposée à 5,7 mg As.kg⁻¹ d'arsénite de sodium (Sikorski *et al.*, 1989). Par voie orale, l'arséniate n'induit pas d'effets immunosuppresseurs chez la souris jusqu'à 100 ppm (20 mg As.kg⁻¹.j⁻¹) (Kerkvliet *et al.*, 1980). Au cours de cette étude les animaux ont été exposés aux doses de 2,5 - 25 et 100 ppm d'As dans l'eau de boisson pendant 10 à 12 semaines.

Effets systémiques

Substance Chimique	Voies d'exposition	Taux d'absorption		Organes cibles	
		Homme	Animal	Principaux	Secondaires
Arsenic et ses dérivés inorganiques	Inhalation	30-34 %	-	Peau Système nerveux périphérique Système cardio-vasculaire	Système gastro-intestinal Système respiratoire
	Ingestion	> 90 %	-	Peau Systèmes nerveux périphérique, cardio-vasculaire, sanguin et gastro-intestinal	Système respiratoire
	Cutanée	< 1%	1 à 33 µg.cm ⁻² .h ⁻¹	-	-

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Résumé : Par voie orale, les effets chroniques de l'arsenic sont nombreux : effets sur la peau (hyperkératose et hyperpigmentation, maladie de Bowen), le système cardiovasculaire (arythmies, péricardites, maladie de Raynaud, « Blackfoot disease » gangrène), respiratoire (toux, rhinorrhées, laryngites), neurologique (neuropathies périphériques) et gastro-intestinal, sanguin (anémie, leucopénie) et, découvert récemment, un possible impact sur le développement de certains types de diabète. Les effets sur la peau sont les signes les plus précoces traduisant une intoxication par l'arsenic.

La grande majorité des informations disponibles, relatives à l'exposition par inhalation à l'arsenic, provient de situations professionnelles (fonderies, mines ou usines de produits chimiques) et rapporte des effets principalement au niveau de la peau (hyperkératose et hyperpigmentation), du système cardiovasculaire (maladie de Raynaud), du système nerveux (neuropathies périphériques) mais aussi au niveau des voies respiratoires (emphysème, pneumoconiose).

3.3.2 Effets cancérigènes

3.3.2.1. Études principales

Exposition par voie respiratoire

Cancer des poumons

Plusieurs études de populations exposées professionnellement à l'arsenic inorganique (travailleurs de fonderies, travailleurs d'usines de fabrication de certains pesticides, travailleurs des vergers, négociants en vin) établissent une relation entre l'inhalation d'arsenic inorganique et le cancer des voies respiratoires.

Quelques-unes, portant sur trois cohortes de travailleurs de fonderies, présentent suffisamment d'informations concernant l'exposition pour une estimation quantitative de l'augmentation du risque d'apparition de cancers respiratoires : ce sont les études des travailleurs de la fonderie de Tacoma (plomb, puis cuivre, or et argent ; Enterline et Marsh 1982 ; Enterline *et al.*, 1987, 1995, Pinto *et al.*, 1978), de la fonderie d'Anaconda (cuivre ; Higgins *et al.*, 1986 ; Lubin *et al.*, 2000 ; Lee-Feldstein 1983, 1986, 1989), et de la fonderie de Ronnskar, en Suède (cuivre ; Axelson *et al.*, 1978 ; Järup *et al.*, 1989 ; Järup et Pershagen, 1991 ; Sandström et Wall, 1993).

Dans la cohorte de 2 802 employés de la fonderie de Tacoma, les rapports standardisés de mortalité (SMR) pour le cancer respiratoire augmentent en même temps que l'exposition cumulée à l'arsenic. La consommation de tabac de ces sujets n'est pas connue. Le lien éventuel avec l'exposition à l'anhydride sulfureux est discuté du fait d'une étude antérieure, réalisée par les mêmes auteurs. Dans cette étude, une comparaison de la mortalité par cancer respiratoire dans deux départements présentant des concentrations élevées d'arsenic,

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

mais des concentrations différentes d'anhydride sulfureux, avaient montré que l'excès de mortalité était lié à l'arsenic. Les résultats les plus récents (Enterline *et al.*, 1995) confirment, pour une exposition d'au moins un an entre 1940 et 1964, un SMR statistiquement significatif ($p < 0,05$) de 316 pour la catégorie fortement exposée ($\geq 45 \text{ mg.m}^{-3}$).

Chez les 8 044 travailleurs de la fonderie d'Anaconda, Higgins *et al.* (1986) retrouvent une augmentation de la mortalité par cancer respiratoire rapportée à l'exposition à l'arsenic similaire à l'augmentation observée dans la cohorte de Tacoma. Cependant, la consommation de tabac de ces employés ou l'exposition à l'anhydride sulfureux ne sont pas bien documentées. Dans le groupe fortement exposé, la concentration est estimée à $11,3 \text{ mg.m}^{-3}$, $0,6$ et $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ pour les groupes moyennement et faiblement exposés respectivement. Sur un total de 1 930 décès répertoriés, 446 sont dus à un cancer pulmonaire (SMR = 1,55 ; IC 95% : 1,41-1,70). Le risque augmente linéairement avec la durée d'emploi dans chaque catégorie (Lubin *et al.*, 2000) : l'excès de risque apparaît à partir de $0,21 (\text{mg.m}^{-3})^{-1}$ par an (IC 95% : 0,10-0,46).

Welch *et al.*, (1982) notent une faible différence dans les valeurs des SMR pour le cancer respiratoire entre fumeurs et non-fumeurs sur 1 800 employés de la fonderie d'Anaconda (mais le pourcentage de non-fumeurs est faible 18,4 %).

Pour les 3 916 employés de la fonderie de Ronnskär, ayant travaillé au moins 3 mois dans la fonderie entre 1928 et 1967, l'excès de mortalité dû au cancer du poumon n'est pas en relation avec l'exposition à l'anhydride sulfureux. De plus, il existe une augmentation de la mortalité en fonction de l'intensité de l'exposition. Une augmentation statistiquement significative du risque est observée même pour les expositions $< 0,25 \text{ mg.m}^{-3}$ par an.

Cependant, il n'y a pas de relation nette et tranchée entre les variations de mortalité et la durée de l'exposition. Prenant en compte le tabagisme, Järup et Pershagen (1991) notent une faible augmentation du risque chez les fumeurs et les non-fumeurs pour des niveaux d'exposition inférieurs à 15 mg.m^{-3} par an. Ils suggèrent que l'interaction entre l'exposition à l'arsenic et la consommation de tabac est intermédiaire entre celle prévue par un modèle additif et multiplicatif.

Prises collectivement, les trois études démontrent une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du poumon, pour des niveaux d'exposition à l'arsenic $> 75 \text{ mg.m}^{-3}$ par an. Le risque semble augmenter plus rapidement avec la dose pour de faibles expositions cumulées qu'avec les fortes expositions (OMS IPCS, 2001 ; Lubin *et al.*, 2008).

Sur la cohorte des travailleurs de la fonderie de Magna, Rencher *et al.* (1977) constatent que 7 % des décès sont dus au cancer du poumon par rapport à 0 - 2,2 % pour les autres employés et 2,7 % pour l'état (Utah) ($10,1 / 10\ 000$ pour la fonderie, 2,1 pour les mineurs et 3,3 pour les employés de l'Utah).

Etudiant les décès dus au cancer du poumon dans la ville de Saganoseki au Japon, à partir des certificats de décès validés par des analyses anatomo-pathologiques, Kuratsune *et al.* (1974)

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

constatent que 58 % des cas de cancer du poumon sont observés chez les anciens employés de la fonderie par rapport à 15,8 % chez le groupe témoin.

Les travailleurs des usines d'anti-parasitaires ont aussi été étudiés. Hill et Faning (1948) ont publié une étude ancienne sur la mortalité des travailleurs d'une usine de bains parasitocides arsenicaux : 29,3 % des décès sont dus au cancer (cancers du poumon et cancers de la peau) contre 12,9 % pour les employés de la même zone géographique non exposés à l'arsenic ($p < 0,05$).

La cohorte de Ott *et al.* (1974) retrouve 20 décès par cancer respiratoire et 5 par cancer des tissus lymphatiques pour 5,8 et 1,3 décès attendus respectivement ($p < 0,01$). De même Mabuchi *et al.* (1979), ayant suivi de 1946 à 1977 une cohorte de retraités d'une usine de produits anti-parasitaires arsenicaux de Baltimore, constatent 12 décès par cancer du poumon contre 3,6 attendus ($p < 0,05$).

Sobel *et al.* (1988) observent chez les travailleurs d'une usine de produits anti-parasitaires arsenicaux une augmentation significative des décès par cancers due à une augmentation de la localisation respiratoire. Mais aucune donnée n'a pu être fournie sur les aspects niveau d'exposition et exposition cumulative.

En 1991, Kusiak *et al.* ont publié les résultats du suivi d'une cohorte de travailleurs d'une mine d'or de l'Ontario et concluent que les effets de l'exposition à l'arsenic sont indépendants de ceux de l'exposition au radon. 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 risques de cancer respiratoire 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).

Un excès d'incidence du cancer du poumon ou de la mortalité due à cette forme, est rapporté dans un petit nombre d'études écologiques et dans une étude de mortalité de populations résidant près de sources ponctuelles d'émissions arsenicales (Newman *et al.*, 1976 ; Blot et Fraumeni, 1975 ; Pershagen *et al.*, 1977 ; Matanoski *et al.*, 1976, 1981, Cordier *et al.*, 1983 ; Arizona Department of Health Services, 1990).

Toutefois, trois études cas-témoin ne retrouvent aucune association entre le taux de cancer et la proximité d'une source d'émission (Frost *et al.*, 1987 ; Rom *et al.*, 1982 ; Lyon, 1977).

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

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

carcinomes : l'arsenic semble donc être à l'origine de différents mécanismes dans le développement des cancers du poumon, 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).

Toutefois, une étude très récente semble mettre en évidence que le risque de développer un cancer des poumons dépende plus de la dose absorbée que de sa voie d'absorption (Smith *et al.*, 2009).

Autres cancers

Quelques études rapportent la survenue d'autres types de cancer (non respiratoire), potentiellement associés à l'inhalation d'arsenic inorganique. Ainsi, Enterline *et al.* (1995) ont mis en évidence une augmentation de la mortalité due aux cancers du gros intestin ou des os mais sans lien avec l'exposition cumulée en arsenic et sur un nombre réduit de personnes. De même, des cancers de la peau sans présence de mélanome (Pesch *et al.*, 2002; Bencko *et al.*, 2005) ont été décrits mais sans association avec les niveaux d'exposition rencontrés. Il en est de même avec les cancers de l'estomac (Bulbulyan *et al.*, 1996), du colon (Wingren et Axelson, 1993), des sinus (Battista *et al.*, 1996), du foie (Tsai *et al.*, 1998) ou de la peau (Cöl *et al.*, 1999 ; Tsuruta *et al.*, 1998), mais sans aucune preuve de l'implication de l'arsenic inhalé dans l'étiologie de ces cancers.

Exposition par voie orale

- Cancer de la peau

Des cancers de la peau associés à l'exposition à l'arsenic au cours de son usage médicinal, par ingestion d'eau contaminée, ou au cours d'expositions professionnelles sont signalés depuis plus de 50 ans (Beane Freeman *et al.*, 2004 ; Guo *et al.*, 2001a ; Hill et Fanning, 1948 ; Mitra *et al.*, 2004 ; Zaldivar, 1974). Les cancers cutanés induits par l'arsenic sont habituellement de type histologique épidermoïde ou basal, et surviennent dans des zones non exposées, y compris les paumes de mains et les pieds (Scotto *et al.*, 1996).

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 épithéliomas typiques, spinocellulaire et basocellulaire (Yu *et al.*, 2006).

L'exposition par l'eau de boisson est principalement associée à l'augmentation du risque de cancer cutané. Une relation a été bien établie entre la prévalence du cancer de la peau chez 40 421 individus vivant dans 37 villages à Taiwan et la concentration d'arsenic dans l'eau potable (jusqu'à 1 820 µg.L⁻¹). Aucun cas de cancer de la peau ne s'est déclaré dans une autre

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

population similaire (7 500 « témoins ») dont l'eau potable contenait 17 µg.L⁻¹ d'arsenic (3 cas de cancer attendus) (Tseng *et al.*, 1968 ; Tseng, 1977). 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⁻¹ présentaient presque deux fois plus de risque de développer un cancer de la peau que ceux exposés à moins de 1 µg.L⁻¹ (Knobeloch *et al.*, 2006). Les adultes exposés à plus de 10 µg.L⁻¹ montrent les taux de cancer cutané les plus élevés.

Cancer / Type d'étude	Exposition (µg.L ⁻¹)	Odd ratio ajustés selon âge (95 % IC)	Référence
Cancer de la peau 19 villes Population totale 2131 (âgés de plus de 35 ans)	Wisconsin (USA) Eau de boisson		Knobeloch <i>et al.</i> , 2006
	< 1	1	
	1 -9,9	1,81 (1,10-3,14)	
	> 10	1,92 (1,01-3,68)	

Hsueh *et al.* (1995) ont étudié les relations entre l'exposition à l'arsenic dans trois villages taiwanais et le cancer de la peau. Sur 1 081 sujets examinés, 66 sont porteurs d'un cancer de la peau. La prévalence des cancers est après ajustement pour l'âge et le sexe, associée à tous les indicateurs retenus d'exposition à l'arsenic.

Cette augmentation de prévalence du cancer de la peau ou de la mortalité, associée à ce type de cancer, est notée dans la majorité des études épidémiologiques, portant sur des populations exposées à des concentrations élevées d'arsenic dans l'eau potable en Argentine (Bergoglio, 1964 ; Hopenhayn-Rich *et al.*, 1998), au Mexique (Cebrian *et al.*, 1983), au Chili (Zaldivar, 1974, 1977 ; Smith *et al.*, 1998 ; Ferreccio *et al.*, 1998, 2000) et en Angleterre (Philipp *et al.*, 1983). Dans un travail récent, Smith *et al.* (2000) examinent une petite population de 44 sujets qui consomment une eau de puits contenant jusqu'à 800 µg.L⁻¹ d'arsenic. Six cas de cancer cutané sont dénombrés. L'exposition à l'arsenic de ce village étant excessive depuis des centaines d'années, cette observation suggère l'absence d'adaptation de la population à ce risque. L'exposition prolongée à l'arsenic dans l'eau de boisson est généralement associée à l'augmentation du risque de cancer de la peau (épithéliomas spinocellulaires et basocellulaires) et non à celle des mélanomes malins (Guo *et al.*, 2001a). 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.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Cancer / Type d'étude	Exposition ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	Odd ratio ajustés (95 % IC)	Référence
Mélanomes cutanés Etude cas témoin 368 cas	Iowa (USA) Eau de boisson et/ou lieu de travail Cc dans les ongles : < 0,02 0,021 - 0,039 0,040 - 0,083 > 0,084	Ajustement selon âge, sexe et éducation 1 1 (0,6-1,6) 1,7 (1,1-2,7) 2,1 (1,4-3,3)	Beane Freeman <i>et al.</i> , 2004

De tels résultats n'ont pas été observés chez des populations moins nombreuses exposées à l'arsenic dans l'eau potable aux États-Unis (Southwick *et al.*, 1983 ; Morton *et al.*, 1976 ; Bates *et al.*, 1995). L'exposition à de plus faibles doses d'arsenic et des effectifs de population plus petits expliquent probablement ces divergences et ne remettent pas en cause les corrélations observées dans les autres pays. De même, une étude belge a cherché à établir le lien entre la mortalité par cancer et autres pathologies et l'exposition à l'arsenic sur une population du nord de la Belgique sur la période de 1981 à 1991 (Buchet et Lison, 1988). Dans cette zone les concentrations en arsenic les plus élevées dans l'eau potable sont comprises entre 20 et 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Le niveau intermédiaire est inférieur à 20 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ et les populations de référence sont exposées à des concentrations inférieures à 5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Aucun lien entre les niveaux d'exposition et la mortalité par cancer du poumon, des reins et de la vessie n'a pu être établi.

- Cancer de la vessie

L'exposition à de fortes concentrations en arsenic dans l'eau de boisson (> 600 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) est à l'origine de l'augmentation de l'incidence de cancers de la vessie (Bates *et al.*, 2004 ; Chen *et al.*, 2003 ; Chiou *et al.*, 2001 ; Guo *et al.*, 2001a ; Karagas *et al.*, 2004 ; Kurttio *et al.*, 1999 ; Lamm *et al.*, 2004 ; Steinmaus *et al.*, 2003). Concernant les effets de faibles doses, les études disponibles présentent des résultats divergents. Steinmaus *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 $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$, 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 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 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 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Ces études mettent aussi en avant le rôle cocarcérogène 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 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 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 détectés dans les urines. De

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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).

- 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.

Type	Type d'étude	Exposition ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Odd ratio ajustés (95 % IC)	Référence
Cancer des poumons	Etude cas témoin 151 cas de cancer des poumons 419 témoins	Nord du Chili	<i>Ajustement selon âge et sexe</i>	Ferreccio <i>et al.</i> , 2000
		Eau de boisson		
		0 - 10		
		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 $0,64 \text{ mg.L}^{-1}$ 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 $> 250 \mu\text{g As.L}^{-1}$ (Lamm *et al.*, 2006).

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 ($880 \mu\text{g.L}^{-1}$), dans l'eau de boisson, *in utero* ou pendant la petite enfance. Nakadaira *et al.* (2002) suggèrent que même une exposition courte (< 5 ans) peut être suffisante pour être à l'origine du développement de cancers des poumons.

Les cancers des poumons observés présentent des types cellulaires spécifiques en fonction de la voie d'exposition impliquée (Guo *et al.*, 2004). Ainsi, les épithéliomes spinocellulaires et

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

les carcinomes à petites cellules apparaissent liés à l'ingestion d'arsenic, contrairement aux adénocarcinomes rencontrés plus souvent suite à son inhalation.

- Arsenic et autres cancers

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⁻¹) 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 à l'arsenic par ingestion (Liu et Waalkes, 2008). Un angiosarcome hépatique a été observé chez des patients qui ingéraient des composés arsenicaux (arsénite contenu dans la liqueur de Fowler) pour des raisons médicales (Falk *et al.*, 1981 ; Popper *et al.*, 1978 ; Lander *et al.*, 1975 ; Regelson *et al.*, 1968 ; Roat *et al.*, 1982). Dans une étude au Chili, Smith *et al.* (1998) constatent une association positive entre le cancer du foie et l'exposition à l'arsenic par l'eau de boisson, ce que Hopenhayn-Rich (1998) ne retrouve pas en Argentine.

Une augmentation modérée de mortalité par cancer de la prostate semble possible (Chen *et al.*, 1985 ; Lewis *et al.*, 1999). Les données disponibles les plus récentes indiquent que la prostate est une cible de la cancérogénicité de l'arsenic (Benbrahim-Tallaa et Waalkes, 2008). Ainsi, ces auteurs ont recensé plusieurs études épidémiologiques observant un lien entre expositions environnementales à l'arsenic inorganique et augmentation de l'incidence des cancers de la prostate, ainsi que des essais *in vitro* sur modèles cellulaires mettant en évidence la transformation maligne de cellules épithéliales de la prostate.

L'exposition à l'arsenic est associée statistiquement au cancer de la cavité buccale et du pharynx dans la cohorte de Tacoma (Enterline *et al.*, 1995), mais pas dans celle d'Anaconda (Lubin *et al.*, 1981) ou celle des travailleurs de l'industrie des pesticides (Sobel *et al.*, 1988).

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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

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

Études chez l'animal

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal par voie respiratoire.

Par voie orale, la plupart des études n'ont mis en évidence aucune augmentation claire de cancers de la peau ou d'autres cancers, que cela soit chez le hamster, la souris ou le rat (Ishinishi *et al.*, 1983 ; Pershagen *et al.*, 1984 ; Yamamoto *et al.*, 1987). Des macaques, exposés pendant 15 ans à de la nourriture contaminée par 0,1 mg.kg⁻¹ d'arséniate de sodium, n'ont développé aucune tumeur (Thorgeirsson *et al.*, 1994). Ng *et al.* (1998a, 1999) ont exposé deux souches différentes des souris à 500 µg As/L, pendant 26 mois. Chez les 2 souches, 41 et 26 % des souris ont développé des tumeurs principalement au niveau du tractus gastro-intestinal, des poumons et du foie. C'est la 1^{ère} étude, utilisant une voie d'exposition et une dose appropriées, qui met en évidence chez les rongeurs une augmentation de l'incidence des tumeurs liée à la dose. L'arsenic est parfois nommé « cancérogène humain paradoxal », du fait du manque de données chez l'animal. Les raisons ne sont pas clairement identifiées mais elles pourraient être liées à des différences de distribution et de prolifération cellulaire spécifiques aux espèces animales (ATSDR, 2007).

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Résumé : L'arsenic est cancérigène et a été classé par le CIRC, l'UE et l'US EPA. Par inhalation, les principaux cancers sont pulmonaires. Par voie orale, les cancers peuvent se développer au niveau de la peau, de la vessie et des poumons, mais aussi dans le foie, les reins, l'estomac, le colon ou la prostate.

3.3.2.2. Mécanisme d'action cancérigène

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

Neuf modes d'actions différents de la cancérogenèse de l'arsenic ont pu être listés (Kitchin, 2001) : 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-cancérigène, un promoteur ou un agent de progression de la cancérogenèse.

Gène p53

Le rôle du gène p53 dans le développement des cancers cutanés et de la vessie, induits par l'arsenic, n'est pas encore élucidé. Dans le cas des 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'aneuploidie (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 (De Vizcaya-Ruiz *et al.*, 2009).

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 détoxifiait l'arsenic, la communauté scientifique considère désormais que la méthylation de

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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 pour le groupe thiol des protéines, l'arsenic peut réagir avec le GSH, principal agent complexant des radicaux libres. Les cellules n'étant plus capables d'éliminer les radicaux libres formés, des dommages cellulaires, associés à la cancérogenèse de l'arsenic, apparaissent (Yu *et al.*, 2006 ; McCarty *et al.*, 2007).

La capacité des individus à métyler l'arsenic est très variable et les études suggèrent que les personnes excréant des proportions importantes d'arsenic sous sa forme MMA sont plus susceptibles que les autres de développer des cancers induits 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).

3.3.2.2. Classification

L'Union Européenne

Compte tenu du nombre important de dérivés de l'arsenic, seuls sont pris en considération les dérivés les plus courants ayant fait l'objet d'une classification par l'Union Européenne.

Pentoxyde d'arsenic (JOCE, 1998), *trioxyde d'arsenic* (JOCE, 1998), *arséniate de plomb* (JOCE, 1998), *l'acide arsénique et ses sels* (JOCE, 2009 : première catégorie : « substances que l'on sait être cancérogènes pour l'homme »).

Arsenic : non classé cancérogène (JOCE, 2004).

CIRC - IARC

Arsenic et ses composés : Groupe 1 : l'agent (ou le mélange) est cancérogène pour l'homme (1987). Cette classification s'applique à l'ensemble du groupe mais pas nécessairement à chacun des agents.

US EPA (IRIS)

Arsenic : Classe A : substance cancérogène pour l'homme (1998).

3.3.2.3. Caractère génotoxique

- **Études principales (ATSDR, 2007)**

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.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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) (Kessel *et al.*, 2002 ; Helleday *et al.*, 2000 ; Mure *et al.*, 2003).

Les études disponibles *in vivo* confirment les résultats obtenus *in vitro* : suite à une exposition par voie orale, l'arsenic induit aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs et micronoyaux dans des nombreux systèmes (lymphocytes ou cellules épithéliales humaines, cellules de la moelle osseuse de souris et de rats) (Basu *et al.*, 2004 ; MacDorman *et al.*, 2002 ; Mahata *et al.*, 2003 ; Martinez *et al.*, 2004 ; Poddar *et al.*, 2000 ; Tian *et al.*, 2001).

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.

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).

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.

Résumé : L'arsenic est clastogène *in vitro* et *in vivo*. Le mécanisme d'action génotoxique impliqué serait indirect. L'arsenic agirait au niveau de l'apoptose, de la réplication de l'ADN ou des enzymes de réparation, ou en tant qu'analogue du phosphore.

C'est dans ce contexte que l'US EPA initie actuellement de nouvelles recherches concernant le mécanisme cancérigène de l'arsenic ; le mécanisme d'action génotoxique indirect laissant penser à l'existence d'un seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic. De fait, 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 pertinente pour les faibles doses (Zhao *et al.*, 2007).

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

- **Classification par l'Union Européenne :**

Le pentoxyde d'arsenic (JOCE, 1998), le trioxyde d'arsenic (JOCE, 1998), l'arsenic (JOCE, 2004), l'arséniate de plomb (JOCE, 1998), l'acide arsenique et ses sels (JOCE, 2009) ont fait l'objet d'un examen par l'Union Européenne et n'ont pas été classés mutagènes.

3.3.3 Effets sur la reproduction et le développement

3.3.3.1. Effets sur la reproduction

Études chez l'homme

Aucune étude ne traite de l'incidence de l'arsenic sur la reproduction humaine.

Études chez l'animal

Chez le rat, par inhalation, à des concentrations comprises entre 0,08 et 20 mg As.m⁻³ de As₂O₃ 6 heures par jour pendant les 14 jours précédant l'accouplement jusqu'au 19^e jour de la gestation, aucune modification de la période de l'accouplement, de l'indice d'accouplement ou de l'indice de fertilité n'est retrouvée. Ce qui permet de définir une concentration n'induisant pas d'effet de 20 mg As.m⁻³ pour la reproduction chez la femelle. Holson *et al.* (1999) ont étudié ces effets chez des rates 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⁻³.

Une étude sur trois générations de souris, exposées à l'arsénite de sodium dans l'eau de boisson à la dose moyenne de 1 mg As.kg⁻¹.j⁻¹, ne montre pas d'effet significatif sur les paramètres de la reproduction. Seules une légère diminution du nombre de nouveau-nés et une légère modification du sex-ratio sont rapportées (Schroeder et Mitchener, 1971).

3.3.3.2. Effets sur le développement

Études chez l'homme

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.*, 2003a ; Chakraborti *et al.*, 2004; von Ehrenstein *et al.*, 2006 ; 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 ; Milton *et al.*, 2005). L'étude épidémiologique, réalisée sur la population d'une région du Chili depuis 50 ans

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

(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 $\mu\text{g.L}^{-1}$. 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 $\mu\text{g.L}^{-1}$ d'arsenic, a été mise en évidence au Chili (Hopenhayn-Rich *et al.*, 2003) et à Taïwan (Yang *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 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans l'eau de boisson et le risque accru de mortalité infantile. Néanmoins, cette relation n'a pas été mise en évidence par von Ehrenstein *et al.* (2006) chez des femmes indiennes exposées à plus de 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Aucune augmentation du risque de défaut de fermeture du tube neural n'a été identifié pour des concentrations dans l'eau > 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$ au Mexique (Brender *et al.*, 2006).

De récentes études semblent mettre en évidence une association entre l'exposition à l'arsenic et le déficit intellectuel des enfants. Ainsi, Wasserman *et al.* (2004) ont évalué les fonctions intellectuelles de 201 enfants de 10 ans, dont les parents faisaient partie d'une large cohorte étudiée au Bangladesh. Une relation-dose réponse inverse a été mise en évidence entre l'exposition à l'arsenic dans l'eau de boisson et les performances intellectuelles évaluées par les auteurs, et ce dès 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ d'arsenic. von Ehrenstein *et al.* (2007) ont observé une diminution entre 12 et 21 % de ces performances (vocabulaire, associations d'images). Des difficultés à maintenir l'attention, une altération de la mémoire et une diminution du QI ont aussi été observées chez des enfants exposés via l'eau de boisson (Tsai *et al.*, 2003 ; Wang *et al.*, 2007).

Une étude récente semble montrer une immunosuppression chez des enfants exposés *in utero*, à l'origine d'un développement incomplet du thymus (Raqib *et al.*, 2009).

Par inhalation, des études épidémiologiques ont été réalisées chez des salariées suédoises, exposées professionnellement, à l'arsenic sous forme inorganique, et notamment pendant leur grossesse. Il a été montré que les enfants nés de ces femmes présentaient un taux de malformations supérieur à celui attendu (Nordstrom *et al.*, 1979b) et un poids de naissance légèrement diminué (Nordstrom *et al.*, 1979a). De plus, les poids de naissance mesurés chez les femmes vivant à proximité de l'industrie étaient également diminués. Cependant, ces résultats ne sont pas corrélés avec ceux de l'exposition à l'arsenic.

Une étude cas-témoin réalisée chez les populations voisines d'une industrie de pesticides au Texas et exposées par inhalation à l'arsenic a montré une augmentation statistiquement significative du nombre de mort-nés lors de l'exposition aux concentrations les plus fortes, supérieures à 100 ng As.m^{-3} (Ihrig *et al.*, 1998), ce qui permet de définir une NOAEC de $5,5 \cdot 10^{-5} \text{ mg.m}^{-3}$. Malheureusement, cette étude présente des biais qui la rendent difficilement exploitable. Les résultats de ces études sont le plus souvent le fruit d'une co-exposition et aucune conclusion ne peut être retenue.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Études chez l'animal

Les études, pratiquées chez l'animal, ont montré des effets foetotoxiques ou faiblement tératogènes des dérivés inorganiques de l'arsenic, lors d'expositions réalisées par ingestion. Des souris exposées pendant la gestation, à des doses de 23-68 mg As.kg⁻¹.j⁻¹ d'arséniate de sodium, présentent une légère augmentation de l'incidence des malformations fœtales, principalement des malformations du squelette (Baxley *et al.*, 1981 ; Hood *et al.*, 1978). Il n'y a pas d'effet tératogène observé chez les hamsters exposés, par voie orale, aux dérivés inorganiques de l'arsenic à la dose de 14 mg As.kg⁻¹.j⁻¹ sous la forme d'arsénite de sodium (Hood et Harrison, 1982). En revanche, il y a une augmentation de l'incidence de la mortalité fœtale, certainement secondaire à la forte toxicité maternelle (Baxley *et al.*, 1981, Hood et Harrison, 1982). Plusieurs études, réalisées chez le rat, la souris ou le lapin, par ingestion d'arsenic inorganique, montrent que l'arsenic inorganique n'induit pas d'effet toxique altérant le développement du fœtus, pour des expositions de l'ordre de 4 à 12 mg As.kg⁻¹.j⁻¹. Cependant, des atteintes sont observées aux doses pour lesquelles une toxicité maternelle est rapportée (Holson *et al.*, 2000 ; Stump *et al.*, 1999 ; Nemec *et al.*, 1998).

Il a été clairement montré que les arsénites et les arséniates passent la barrière placentaire et s'avèrent cancérigènes pour la descendance (Waalkes *et al.*, 2003 ; Waalkes *et al.*, 2004b, a ; Waalkes *et al.*, 2004c), probablement en liaison avec une perturbation des signaux œstrogéniques (Waalkes *et al.*, 2006a ; Waalkes *et al.*, 2006b). L'arséniate de sodium et l'arsénite ont des effets embryo-létaux et un potentiel tératogène chez certaines espèces animales. Lorsqu'elles sont administrées par voie orale, des doses élevées d'arséniate sont nécessaires pour induire un petit nombre d'anomalies (IARC, 1980).

Des expositions aux dérivés inorganiques de l'arsenic, réalisées, par inhalation chez la souris, du 9^e au 12^e jour de la gestation à des niveaux jusqu'à 2 mg As.m⁻³ (sous la forme d'As₂O₃), montrent une augmentation des malformations du squelette et des morts fœtales (Nagymajtenyi *et al.*, 1985). Aucune augmentation de la résorption fœtale, de la mortalité fœtale, des malformations ni de diminution du poids de naissance ne sont rapportées pour des expositions dans des conditions analogues à des concentrations comprises entre 0,2 et 8 mg As.m⁻³. Ce qui permet de définir une NOAEC de 8 mg.m⁻³ pour le développement et une LOAEC de 20 mg As.m⁻³ (Holson *et al.*, 1999).

Les principaux effets sur la reproduction et le développement sont synthétisés dans le tableau ci-après.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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 ⁻¹ .j ⁻¹ * * [As]eau : 31 µg.L ⁻¹ , consommation en eau : 4 L.j ⁻¹ , poids moyen : 50 kg	Rahman <i>et al.</i> , 2007 Ahamed <i>et al.</i> , 2006 Hopenhaym <i>et al.</i> , 2006 Hopenhaym-Rich <i>et al.</i> , 2000
	Inhalation	<u>Homme</u> : mortalité fœtale tardive	NOAEC = 0,00006 mg.m ⁻³	Ihrig <i>et al.</i> , 1998
<u>Animal</u> : pertes post-implantatoires, diminution nombre fœtus viables		NOAEC = 7,6 mg.m ⁻³	Holson <i>et al.</i> , 1999	
Reproduction / animal	Inhalation	Aucun effet	cc > 0,08 mg.m ⁻³ NOAEC : 20 mg.m ⁻³	Holson <i>et al.</i> , 1999

Résumé : Chez l'homme, les effets sur la reproduction ont été très peu étudiés, en comparaison aux effets sur le développement. Des avortements spontanés, de la mortalité fœtale et infantile tardive et des faibles poids de naissance ont été mis en évidence, pour des doses très faibles. De même, des effets sur le développement intellectuel sont observés. Chez l'animal, aucun effet sur la reproduction n'est observé ; des effets sur le développement sont principalement mis évidence par inhalation, avec des pertes post-implantatoires et une diminution du nombre de fœtus viables.

3.3.3.3. Classification par l'Union Européenne

Compte tenu du nombre important de dérivés de l'arsenic, seuls sont pris en considération les dérivés les plus courants ayant fait l'objet d'une classification par l'Union Européenne.

Arséniate de plomb (JOCE, 1998) est classé reprotoxique catégorie 1 et 3 : catégorie 1 « substances connues pour altérer la fertilité dans l'espèce humaine ou pour provoquer des effets toxiques sur le développement dans l'espèce humaine », catégorie 3 « substances préoccupantes pour la fertilité dans l'espèce humaine ou pour l'homme en raison d'effets toxiques possible sur le développement »

Pentaoxyde de diarsenic (JOCE, 1998), *trioxyde d'arsenic* (JOCE, 1998), *l'acide arsénique et ses sels* (JOCE, 2009), *Arsenic* (JOCE, 2004) : non classés reprotoxiques.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

3.4 Valeurs toxicologiques de référence

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui est établi à partir de la relation entre une dose externe d'exposition à une substance dangereuse et la survenue d'un effet néfaste. Les valeurs toxicologiques de référence proviennent de différents organismes dont la notoriété internationale est variable.

Pour accéder à une information actualisée, il est conseillé au lecteur de se reporter

- soit au document "Point sur les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) - mars 2009" disponible sur le site internet de l'INERIS

http://www.ineris.fr/index.php?module=doc&action=getDoc&id_doc_object=2813

- soit en se reportant directement sur les sites internet des organismes qui les élaborent.

3.4.1 Valeurs toxicologiques de référence de l'ATSDR, l'OEHHA, l'OMS, le RIVM, Santé Canada et l'US EPA

3.4.1.1. Effets à seuil

Substance chimique	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Arsenic inorganique	ATSDR	Orale (aiguë)	10	MRL = $5 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	2007
		Orale (chronique)	3	MRL = $3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	2007
	US EPA	Orale (chronique)	3	RfD = $3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	1993
	RIVM	Inhalation (chronique)	10	TCA = $10^{-3} \text{ mg.m}^{-3}$	2001
		Orale (chronique)	2	TDI = $10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$	2001
	OEHHA	Inhalation (aiguë)	1000	REL = $2 \cdot 10^{-4} \text{ mg.m}^{-3}$	2008
		Inhalation (8 heures)	-	REL = $1,5 \cdot 10^{-5} \text{ mg.m}^{-3}$	
		Inhalation (chronique)	-	REL = $1,5 \cdot 10^{-5} \text{ mg.m}^{-3}$	
Orale (chronique)		30	REL = $3,5 \cdot 10^{-6} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$		

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'ATSDR propose un MRL de $5 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition aiguë par voie orale (2007).

Cette valeur est établie à partir d'une intoxication massive de 220 personnes, ayant consommé de la sauce de soja contaminée par 100 mg.L^{-1} d'arsenic sous forme d'arséniate de calcium. Les doses journalières estimées sont de 3 mg.j^{-1} soit $0,05 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, pour une exposition comprise entre 2 et 3 semaines. Les signes cliniques retenus sont l'œdème de la face et les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées). De cette

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

étude, un LOAEL de $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est déduit (Mizuta *et al.*, 1956). Cette valeur est provisoire.

Facteurs d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour l'extrapolation à partir d'un LOAEL.

Calcul : $0,05 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/10 = 5 \cdot 10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

L'ATSDR propose un MRL de $3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (2007).

Cette valeur est établie à partir des mêmes études que la RfD de l'US EPA (IRIS) (Tseng, 1977 ; Tseng *et al.*, 1968) et pour les mêmes effets critiques.

Facteurs d'incertitude : un facteur de 3 tient compte de la variabilité intra-espèce.

Calcul : $0,0008 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/3 = 3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

L'US EPA (IRIS) propose une RfD de $3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic inorganique (1993).

Cette valeur a été établie à partir de deux études épidémiologiques (Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977) prenant en compte la survenue de la « maladie des pieds noirs », d'une hyperpigmentation et d'une kératose, dès la plus faible dose d'exposition rapportée par Tseng (1977) soit $0,17 \text{ mg.L}^{-1}$, qui correspond donc à un LOAEL. La population témoin de l'étude de Tseng *et al.* (1968) ne présente aucune lésion cutanée, suite à une exposition à $0,009 \text{ mg.L}^{-1}$ d'arsenic dans l'eau de boisson : cette valeur est donc considérée comme un NOAEL. Toutefois, pour tenir compte de l'apport en arsenic via la nourriture supplémentaire, ces doses vont être ajustées avec la prise en compte de la consommation moyenne d'eau journalière (4,5 L), de l'apport en arsenic *via* la nourriture ($2 \mu\text{g}/\text{jour}$) et du poids moyen des habitants de cette région (55 kg). Les valeurs de ces paramètres ont été déterminées par Abernathy *et al.* (1989). Les doses ajustées sont donc de :

- $\text{NOAEL}_{\text{aj}} = 0,009 \text{ mg.L}^{-1} \times 4,5 \text{ L.j}^{-1} + 2 \mu\text{g.j}^{-1} \times 1/55 \text{ kg} = 0,0008 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
- $\text{LOAEL}_{\text{aj}} = 0,17 \text{ mg.L}^{-1} \times 4,5 \text{ L.j}^{-1} + 2 \mu\text{g.j}^{-1} \times 1/55 \text{ kg} = 0,014 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Facteurs d'incertitude : un facteur de 3 prend en compte à la fois l'absence de données concernant la toxicologie de la reproduction et les variations intra-espèces.

Calcul : $0,0008 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/3 = 3 \cdot 10^{-4} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

Indice de confiance accordé par l'US EPA à cette valeur : moyen.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Le RIVM propose une TCA de $10^{-3} \text{ mg.m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (Baars *et al.*, 2001).

Les composés inorganiques de l'arsenic trivalent présentent un potentiel cancérigène chez l'homme après inhalation (ATSDR, 2000). Cependant, le RIVM indique que le mécanisme d'induction des tumeurs n'est pas génotoxique et qu'il existe donc un seuil pour cet effet (Baars *et al.*, 2001). Le RIVM a donc établi une TCA et non une valeur de risque pour le cancer. La LOAEC pour le cancer du poumon est de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ (ATSDR, 2000) et a servi à calculer la valeur de TCA.

Note : cette valeur est aussi protectrice pour les effets cancérigènes.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

Facteur d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul : $10 \mu\text{g.m}^{-3} \times 1/10 = 1 \mu\text{g.m}^{-3}$

Le RIVM propose une TDI de $10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (Baars *et al.*, 2001).

D'après le RIVM, l'arsenic inorganique altère l'ADN par un mécanisme non génotoxique qui peut être un effet clastogène. Selon cet organisme, il existerait donc un consensus général admettant que l'action cancérigène de l'arsenic inorganique serait basée sur un mécanisme non génotoxique. Une VTR à seuil devrait donc être proposée pour les effets cancérigènes de l'arsenic.

La TDI proposée par le RIVM a été établie à partir de la TDI provisoire de $2,1.10^{-3} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ proposée par l'OMS en 1996. Cette valeur a été évaluée par le comité JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food additives) en 1983 et confirmée par le même comité en 1988.

Selon le RIVM, la fiabilité de cette valeur est élevée.

Facteur d'incertitude : un facteur 2 est appliqué pour tenir compte des incertitudes liées aux études épidémiologiques.

Calcul : $2,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1} \times 1/2 = 1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

L'OEHHA propose un REL de $3,5.10^{-6} \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (2008).

Cette valeur est construite à partir des études épidémiologiques de Wasserman *et al.* (2004) et Tsai *et al.* (2003). Les auteurs rapportent une diminution des capacités intellectuelles et des effets néfastes sur le comportement chez 200 enfants âgés de 10 ans, exposés depuis leur naissance *via* l'eau de boisson à $2,3 \mu\text{g As.L}^{-1}$, équivalent à l'ingestion de $2,3 \mu\text{g As}$ par jour.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Facteur d'incertitude : un facteur 3 est appliqué pour l'utilisation d'un LOAEL et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-spécifique).

Calcul : $2,3 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1} \times 1/30 = 0,076 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$

Partant de l'hypothèse que les enfants de 10 ans pèsent en moyenne 21,9 kg, le REL pour la voie orale est déterminé selon le calcul suivant :

$$\text{REL} = 0,076 \mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1} / 21,9 \text{ kg} = 3,5 \cdot 10^{-3} \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1} \text{ soit } 3,5 \cdot 10^{-6} \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$$

L'OEHHA propose un REL de $2 \cdot 10^{-4} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition d'une heure par inhalation (2008).

Cette valeur est issue d'une étude expérimentale chez des souris gestantes exposées à l'arsenic (As_2O_3) entre les jours 9 et 12 de gestation (4 h par jour), à des concentrations de 0, 0,26, 2,9 ou 28,5 $\text{mg As}_2\text{O}_3\cdot\text{m}^{-3}$ (0,2, 2,2 ou 21,6 $\text{mg As}\cdot\text{m}^{-3}$) (Nagyajtényi *et al.*, 1985). Une LOAEC de 0,2 $\text{mg As}\cdot\text{m}^{-3}$ a été établie pour les effets tératogènes : diminution du poids fœtal, retards de croissance intra-utérine et malformations osseuses.

Facteur d'incertitude : un facteur 10 est appliqué pour l'utilisation d'une LOAEC, un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme (variabilité interspécifique) et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population (variabilité intraspécifique).

Calcul : $0,2 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3} \times 1/1000 = 2 \cdot 10^{-4} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$

L'OEHHA propose un REL de $1,5 \cdot 10^{-5} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une exposition chronique par inhalation (2008).

Cette valeur est le résultat d'une extrapolation voie à voie, réalisée à partir de la REL déterminée pour la voie orale, décrite ci-dessus. Pour ce faire, l'OEHHA a pris en compte une absorption de l'arsenic deux fois plus importante par voie respiratoire que par voie orale, un volume inhalé de 9,9 m^3 par jour et un poids moyen des enfants de 21,9 kg.

Calcul : $(3,5 \cdot 10^{-6} \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1} \times 21,9 \text{ kg} / 9,9 \text{ m}^3) \times 2 = 1,5 \cdot 10^{-5} \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$

La REL proposée pour une exposition de 8 heures est définie par l'OEHHA comme la concentration pour laquelle, ou en dessous de laquelle, des effets non cancérogènes ne sont pas attendus, suite à des expositions répétées de 8 heures. Compte tenu de la forte probabilité d'expositions répétées à l'arsenic et de la lente clairance de ce composé, cette REL 8 heures est assimilée à la REL chronique.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

3.4.1.2. Effets sans seuil

Substance chimique	Source	Voie d'exposition	Valeur de référence	Année de révision
Arsenic inorganique	US EPA	Inhalation	ERUi = $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	1998
		Orale	ERUo = $1,5 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	1998
		Eau de boisson	ERUeau = $5 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})^{-1}$	
Arsenic inorganique	Santé Canada	Inhalation	ERUi = $6,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	2004
		Orale	ERUo = $2,5 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	
	OEHHA	Inhalation	ERUi = $3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$	2009
		Orale	ERUo = $1,5 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	2009

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

L'US EPA (IRIS) propose une ERUi de $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ (1998)

Cette valeur a été établie en prenant en compte l'apparition des cancers pulmonaires dans des études épidémiologiques réalisées en milieu professionnel (Lee-Feldstein, 1983 ; Higgins, 1986 ; Enterline et Marsh, 1982). Il s'agit d'une moyenne géométrique calculée de $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ à partir de deux moyennes géométriques de $2,6 \cdot 10^{-3}$ et $7,2 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$.

L'US EPA (IRIS) propose un ERUo de $1,5 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ (1998).

Cette valeur a été établie à partir du rapport de synthèse réalisé par l'US EPA en 1988. Les études ayant fourni les valeurs pour l'établissement d'une relation dose-effet sont celles de Tseng *et al.* (1968) et Tseng (1977). L'effet critique retenu est le cancer cutané. Un modèle multi-étapes de type linéaire et quadratique basé sur la prédiction de l'apparition des cancers cutanés en fonction de la dose et de l'âge a été utilisé.

Santé Canada propose un ERUi de $6,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition chronique par inhalation (2004).

Cette valeur a été établie à partir d'études épidémiologiques réalisées chez des travailleurs exposés à l'arsenic (Higgins *et al.*, 1986 ; Enterline *et al.*, 1987 ; Jarup *et al.*, 1989). Ces études, qui ont montré une association entre l'exposition aux vapeurs d'arsenic et les cancers pulmonaires, ont fourni des données suffisantes sur l'exposition des travailleurs pour établir une relation dose-effet servant à estimer la concentration induisant une augmentation de l'incidence des cancers de l'ordre de 5 % (CT_{0,05}). L'excès de risque unitaire en est alors déduit.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Santé Canada propose une $DT_{0,05}$ de $1,8 \cdot 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ pour une exposition chronique par voie orale (2004).

Cette valeur a été établie à partir du rapport de synthèse réalisé par l'US EPA en 1988. Les études ayant fourni les valeurs pour l'établissement d'une relation dose-effet sont celles de Tseng *et al.* (1968) et Tseng (1977). L'effet critique retenu est le cancer cutané. Les teneurs en arsenic dans l'eau, susceptibles d'induire une augmentation de l'incidence des cancers cutanés de 5 %, ont été estimées à 906 et 844 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ pour les hommes et les femmes respectivement. En prenant une concentration de 840 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, la dose ingérée correspondante est de 18 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

Calcul : $840 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \times 1,5 \text{ L} \cdot \text{j}^{-1} \times 1/70 \text{ kg} = 18 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$

L'OEHHA propose un ERU_i de $3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ pour une exposition par inhalation (2009).

Cette valeur a été estimée à partir de trois études épidémiologiques portant sur la mortalité par cancer des poumons chez des travailleurs exposés à l'arsenic (Enterline *et al.*, 1987 ; Higgins *et al.*, 1985 et Lee-Feldstein, 1986). Les données de ces trois études ont été, dans un premier temps, intégrées dans un modèle linéaire. Dans ce modèle, les doses d'arsenic sont considérées comme cumulatives et il est émis l'hypothèse que le mécanisme d'action est sans seuil.

Afin de calculer l'excès de risque unitaire, l'intervalle de confiance à 95 % de la pente établie à partir des 4 groupes d'exposition à l'arsenic les plus faibles provenant de l'étude d'Enterline *et al.* (1987) a été choisi par l'OEHHA. Cette estimation a été considérée comme étant la plus vraisemblable. Dans ce présent rapport, seule l'étude d'Enterline *et al.* (1987) a été détaillée car la VTR proposée par l'OEHHA a été uniquement établie à partir des données de cette étude.

L'excès de risque final a été proposé après avoir réalisé un ajustement en fonction de la consommation de tabac en raison de la forte interaction entre l'exposition à l'arsenic et la consommation de tabac dans certaines cohortes. L'excès de risque unitaire de $3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$ a été ainsi recommandé par l'OEHHA.

L'OEHHA propose un ERU_o de $1,5 (\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$ pour une exposition par ingestion (2009).

Cette valeur est similaire à l'ERU_o proposé par l'US EPA.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

3.4.2 Valeurs toxicologiques établies par d'autres instances internationales

Substances chimiques	Source	Voie d'exposition	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
Arsenic inorganique	FoBiG ⁴	Orale	5	TDI = 0,45 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	2009

A partir des lésions cutanées observées par Ahsan *et al.* (2006a), lors de étude transversale réalisée sur plus de 10000 personnes au Bangladesh, une BMDL₀₅ de 109,2 µg par jour a été déterminée, en utilisant un modèle log-probit, par Schuhmacher-Wolz *et al.* (2009), équivalent à une dose journalière de 2,18 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Un facteur d'incertitude de 5 a ensuite été appliqué par les auteurs pour déterminer la dose journalière tolérable. L'étude d'Ahsan *et al.* (2006a) inclut plus de 10000 personnes et, l'évaluation étant basée sur la population la plus sensible (les hommes), aucun facteur d'extrapolation intra-espèce n'est pris en compte. La BMDL est déterminée pour un effet de 5 %, ce qui ne correspond pas à un niveau acceptable d'effet. C'est pourquoi un facteur d'incertitude de 5 est utilisé pour établir la TDI de l'arsenic inorganique à partir de l'ensemble des sources de contamination (eau de boisson et alimentation).

3.4.3. Valeurs toxicologiques de référence élaborées par les institutions françaises

Le choix des VTR réalisé en 2006 pour l'arsenic a mis en exergue l'ancienneté des études sources utilisées par les différents organismes pour élaborer leurs VTR. Une analyse critique de la bibliographie existante alors a été réalisée et une nouvelle VTR pour les effets non cancérogènes, par voie orale, a été proposée par l'INERIS.

Suite à une exposition par voie orale, les principaux effets observés non cancérogènes sont des effets cutanés et reprotoxiques. Toutefois, les lésions cutanées se développent pour les niveaux d'exposition les plus faibles et ont donc été retenus comme effet critique. L'étude retenue pour la construction de la VTR est celle de Rahman *et al.* (2006), dans laquelle des lésions cutanées (hyperpigmentation, hypopigmentation et kératose) apparaissent pour des doses supérieures à 0,7 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Dans cette étude, 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 généralistes 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. Les niveaux d'exposition sont < 10, 10-49, 50-149, 150-299, >299 µg.L⁻¹ et pour chaque individu, l'exposition historique

⁴ FoBiG : Institut de recherche et de conseil pour les substances dangereuses, Allemagne

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

cumulée et l'exposition moyenne en arsenic ont été calculées. Un groupe de 1830 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, est considéré comme population témoin.

Pour chaque sexe, une relation dose-réponse significative entre l'exposition moyenne ou cumulée en arsenic et le risque de développer des lésions cutanées a été mise en évidence, la catégorie d'exposition la plus faible étant utilisée comme témoin. Les hommes présentent un risque accru ; à la plus forte d'exposition, les odd ratio sont de 9,56 (IC 95 % : 4,20-21,8) pour les hommes et de 6,88 (IC 95 % : 3,06-15,5) pour les femmes.

Le LOAEL, déterminé à partir de ces résultats, est de 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Par extrapolation, le NOAEL étant strictement inférieur à 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, pourrait être fixé à 9 $\mu\text{g}/\text{L}$, puisque le groupe exposé à une concentration inférieure à 10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ne présente pas d'augmentation significative des symptômes. Il faut noter que l'apport en arsenic *via* la nourriture n'a pas été pris en compte par les auteurs de cette étude.

$$\text{NOAEL lésions cutanées} = 9 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1} \text{ soit } 0,7 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1*}$$

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

A partir de ce NOAEL, les facteurs d'incertitude recommandés par le TGD (2005) ont été appliqués :

- ✓ 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 suivant.

Etude retenue	NOAEL	Facteur d'incertitude	Effet critique	VTR proposée
Rahman <i>et al.</i> (2006)	0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	10	Hyper et hypopigmentation de la peau, kératose	7.10 ⁻⁵ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

3.4.3 Valeurs toxicologiques de référence retenues par l'INERIS

Type d'effet	Substances chimiques (CAS)	Voie d'exposition	Source	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Année de révision
VTR à seuil	Arsenic inorganique	Orale (chronique)	FoBiG	5	TDI = 0,45 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$	2009
		Inhalation (chronique)	OEHHA	extrapolation	REL = 1,5.10 ⁻⁵ $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$	2008
VTR sans seuil		Orale	OEHHA / US EPA	-	ERUo = 1,5 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$) ⁻¹	1998 / 2009
		Inhalation	US EPA	-	ERUi = 4,3.10 ⁻³ ($\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$) ⁻¹	1998

Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence retenues pour la voie orale

- VTR pour les effets à seuil

Les VTR chroniques proposées par l'US EPA et l'ATSDR pour la voie orale sont identiques. Les mêmes études clés ont été retenues et le même raisonnement a été suivi. Le NOAEL dans l'eau de boisson de 9 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ retenu par ces organismes résulte de la moyenne arithmétique des concentrations d'arsenic présent dans les bas-fonds. Cette concentration est en réalité comprise entre 1 et 17 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. En toute rigueur, si aucun effet (hyperpigmentation, kératose et maladie des 'pieds noirs') n'a été observé à ces concentrations, un NOAEL de 17 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ aurait du être retenu. Toutefois, ceci n'influence que très peu la valeur finale de la VTR, une valeur de 4,6.10⁻⁴ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$ aurait été calculée au lieu de 3.10⁻⁴ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$. De plus, dans les études retenues (Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977), la population est jeune alors que l'incidence des lésions cutanées augmente avec l'âge des individus. Enfin, des incertitudes relatives au choix des facteurs à prendre en compte, pour extrapoler l'apport en arsenic à partir de la concentration dans l'eau de boisson (consommation journalière, poids moyen et apport en arsenic par la nourriture), existent.

La valeur établie par le RIVM est basée sur la TDI provisoire proposée par l'OMS en 1996, sans aucune mention des études sources. Or, dans son nouveau rapport de 2008, l'OMS ne propose plus de TDI pour l'arsenic. La seule valeur proposée est la valeur guide provisoire de 0,01 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

L'OEHHA a élaboré très récemment (2008) une nouvelle valeur toxicologique de référence, à partir des études épidémiologiques de Wasserman *et al.* (2004) et Tsai *et al.* (2003). Ces auteurs rapportent une diminution des capacités intellectuelles et des effets néfastes sur le comportement chez 200 enfants âgés de 10 ans, exposés depuis leur naissance *via* l'eau de boisson à 2,3 $\mu\text{g}\cdot\text{As}\cdot\text{L}^{-1}$, équivalent à l'ingestion de 2,3 $\mu\text{g}\cdot\text{As}$ par jour. D'une manière

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

générale, ces effets apparaissent pour des doses très faibles, inférieures à celles entraînant des effets cutanées.

L'INERIS a, pour sa part, élaboré une VTR en 2007, à partir d'une étude épidémiologique très récente, celle de Rahman *et al.* (2006), dans laquelle les lésions cutanées (hyperpigmentation, hypopigmentation et kératose) sont observées pour des doses supérieures à $0,7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Cependant, l'apport en arsenic *via* la nourriture n'ayant pas été pris en compte par les auteurs, la VTR construite à partir de cette étude ne sera pas retenue.

Les chercheurs du FoBiG ont quant à eux dérivés leur TDI à partir d'une étude de transversale de plus de 10 000 personnes, dans laquelle les différences de lésions cutanées observées, en fonction du sexe et du statut nutritionnel, ont été prises en compte dans l'élaboration de la relation dose/réponse. Une BMDL_{05} a de plus été calculée et prise comme point de départ à l'élaboration de la VTR. Cette VTR est donc la plus solide et la plus robuste de toutes les VTR disponibles. **L'INERIS préconise donc de retenir cette VTR dans le cas d'une exposition chronique par voie orale.**

- VTR pour les effets sans seuil

L'OEHHA et l'US EPA proposent le même ERU_0 de $1,5 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$. La valeur établie par Santé Canada présente des contradictions entre le texte explicatif et le tableau de valeurs utilisé. Ainsi, Santé Canada précise que le potentiel cancérigène de l'arsenic est 10 fois supérieur chez l'homme par rapport à la femme, mais que l'impact de l'âge sur ce potentiel est plus grand chez la femme. Ainsi, les $\text{TD}_{0,05}$ sont similaires chez la femme et chez l'homme car les deux éléments se compenseraient. Mais, lorsque l'on regarde le tableau des valeurs, il apparaît que la femme est plus sensible que l'homme. **L'INERIS préconise donc de retenir les valeurs de l'OEHHA et de l'US EPA**, même si la consommation d'eau journalière chez la population taïwanaise prise en compte n'est pas la même pour l'élaboration de la VTR pour les effets à seuil et pour les effets sans seuil.

Justification scientifique du choix des valeurs toxicologiques de référence retenues pour la voie respiratoire

- VTR pour les effets à seuil

De manière générale, les REL de l'OEHHA pour des expositions de 1 à 8 heures correspondent à des seuils accidentels et ne sont pas retenus par l'INERIS dans ces choix de VTR.

Le RIVM a construit sa VTR à partir d'un LOAEC de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ pour des cancers du poumon induits par une exposition par voie pulmonaire à l'arsenic trivalent. Cette valeur est tirée d'un document de l'ATSDR (1999), cité par le RIVM, mais sans aucune mention de l'étude source ayant permis d'établir cette valeur. De plus, cette LOAEC de $10 \mu\text{g.m}^{-3}$ n'est pas retrouvée dans le rapport de l'ATSDR (1999). Cette valeur n'est donc pas préconisée par l'INERIS, du fait de son manque de transparence au niveau de sa construction.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

La valeur proposée par l'OEHHA est une extrapolation à partir de la VTR établie pour la voie orale. Etant donné que la VTR établie pour la voie orale est de bonne qualité et est préconisée par l'INERIS, il est donc conseillé de la retenir dans le cas d'expositions chroniques par voie respiratoire.

- VTR pour les effets sans seuil

Dans le cas de la voie respiratoire, la méthode de construction utilisée par Santé Canada pour l'établissement de sa VTR n'est pas décrite en détail. Il est donc préférable de ne pas la retenir. L'ensemble des données épidémiologiques montre une relation entre la mortalité due aux cancers du poumon et l'exposition à l'arsenic. L'US EPA retient six études réalisées dans des fonderies situées aux Etats-Unis et l'OEHHA retient une étude menée sur 8 fonderies différentes, localisées aux Etats-Unis. Les fonderies étudiées étant souvent les mêmes. La VTR proposée par l'OEHHA est issue de données de 8 fonderies, analysées dans la même étude et de la même façon, mais seuls les résultats d'une seule fonderie ont été pris en compte. En ce qui concerne la VTR recommandée par l'US EPA, à partir d'études où des niveaux (élevés, moyens ou faibles) de concentrations d'arsenic ont été mentionnés, des excès de risque unitaire ont été calculés. Une moyenne géométrique a ensuite été réalisée pour déterminer l'excès de risque final. Cette méthode est plus appropriée que celle utilisée par l'OEHHA et l'INERIS préconise donc de retenir la VTR établie par l'US EPA de $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3})^{-1}$. Il est toutefois intéressant d'indiquer que les VTR élaborées par l'OEHHA et par l'US EPA sont très proches, du fait de la prise en compte des mêmes cohortes initiales.

Le mécanisme d'action cancérigène de l'arsenic étant controversé, il est conseillé pour l'instant de retenir par précaution une VTR sans seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

4. DONNÉES ÉCOTOXICOLOGIQUES (SECTION NON REVISEE)

L'objectif de ce document est d'estimer les effets à long terme sur la faune et la flore, les résultats nécessaires à cette évaluation sont présentés. Lorsqu'un nombre suffisant de résultats d'écotoxicité chronique est disponible, les résultats d'écotoxicité aiguë ne sont pas fournis. Lorsque l'écotoxicité chronique n'est pas suffisamment connue, les résultats d'écotoxicité aiguë sont présentés et peuvent servir de base pour l'extrapolation des effets à long terme.

L'ensemble des informations et des données de ce chapitre provient de diverses revues bibliographiques publiées par des organismes reconnus pour la qualité scientifique de leurs documents. Les références bibliographiques aux auteurs sont citées pour permettre un accès direct à l'information scientifique mais n'ont pas fait systématiquement l'objet d'un nouvel examen critique par les rédacteurs de la fiche.

Les références bibliographiques ayant été évaluées sont indicées d'une valeur en fonction de leur recevabilité selon les critères définis ci-dessous :

- Recevabilité 1 : le résultat peut être utilisé pour le calcul de la PNEC vis-à-vis des organismes aquatiques sans restriction,
- Recevabilité 2 : le résultat peut être utilisé pour le calcul de la PNEC vis-à-vis des organismes aquatiques mais dans une seconde étape. Généralement ces résultats proviennent de protocoles comportant des dérives par rapport aux normes des essais (durée d'exposition, composition des milieux, températures d'exposition ...),
- Recevabilité 3 : Le résultat ne peut pas être utilisé pour le calcul de la PNEC. Il peut être utilisé pour conforter des résultats. Ces résultats proviennent d'essais pour lesquels l'organisme testé n'est pas un organisme dulçaquicole, ou que le protocole n'est pas disponible, ou que le protocole comporte des modifications majeures par rapports aux normes en vigueur (durée d'exposition trop courtes ...),
- Non classés : Le résultat est provient d'une citation dans un article.

4.1 Paramètres d'écotoxicité aiguë

4.1.1 Organismes aquatiques

Etant donné le nombre élevé de données d'écotoxicité disponibles, seuls les essais chroniques sont retenus ici (cf. 4.2.1).

4.1.2 Organismes terrestres

Etant donné l'existence de données d'écotoxicité chronique seules ces dernières sont retenues ici (cf. 4.2.2).

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

4.2 Paramètres d'écotoxicité chronique

4.2.1 Organismes aquatiques

Organismes d'eau douce :

Les données présentées dans le tableau ci-après proviennent en grande partie du RIVM (1999).

	Espèce	Substances	Critère d'effet	Valeur ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Référence
Algues	<i>Ankistrodesmus falcatus</i>	Na_2HAsO_4	NOEC (14 j)	10	Vocke <i>et al.</i> , 1980
	<i>Asterionella formosa</i>	AsO_4	NOEC (24 j)	86	Conway, 1978
	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	Na_2HAsO_4	NOEC (7 j)	7 700	Bringmann et Kühn, 1977
	<i>capricornutum</i>	Na_2HAsO_4	NOEC (14 j)	10 000	Vocke <i>et al.</i> , 1980
Micro - crustacés	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Na_8AsO_4	NOEC (7 j)	570	BKH, 1995
	<i>Daphnia magna</i>	NaAsO_4	NOEC (21 j)	260	Biesinger et Christensen, 1972
	<i>Daphnia magna</i>	NaAsO_2	NOEC (28 j)	630	Lima <i>et al.</i> , 1984
	<i>Daphnia magna</i>			405*	
	<i>Gammarus pseudolimnaeus</i>	As_2O_3	NOEC (14 j)	88	Spehar <i>et al.</i> , 1984
Poissons	<i>Channa punctatus</i>	As_2O_3	NOEC (31 j)	2 100	BHK, 1995
	<i>Jordanella floridae</i>	NaAsO_2	NOEC (31 j)	2 100	Lima <i>et al.</i> , 1984
	<i>Oncorhynchus kisutch</i>	As_2O_3	NOEC (6 m)	76	Nicjols <i>et al.</i> , 1984
	<i>Oncaorhynchus mykiss</i>	Na_2HAsO_4	NOEC (11 s)	8 400	BHK, 1995
	<i>Pimephales promelas</i>	Na_8AsO_4	NOEC (32 j)	1 700	BHK, 1995
	<i>Pimephales promelas</i>	NaAsO_2	NOEC (29 j)	2 100	Lima <i>et al.</i> , 1984
	<i>Pimephales promelas</i>			1 900*	Moyenne géométrique
Bactéries	<i>Pseudomonas putida</i>	Na_2HAsO_4	NOEC (16 h)	9 700	Bringmann et Kühn, 1977
Cyanophycées	<i>Mycrocystis aeruginosa</i>	Na_2HAsO_4	NOEC (8 j)	11 000	Bringmann et Kühn, 1978a

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

	Espèce	Substances	Critère d'effet	Valeur ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Référence
Protozoaires	<i>Entosiphon sulcatum</i>	Na_2HAsO_4	NOEC (72 h)	4 800	Bringmann et Kühn, 1978b

* : Moyenne géométrique

Il n'existe pas de données d'écotoxicité sur organismes benthiques.

Organismes marins :

	Espèce		Critère d'effet	Valeur ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	Référence
Algues	<i>Champia parvula</i>	As (III)	NOEC (14 j)	95-113	Thursby et Steel, 1984
Microcrustacés	<i>Mysidopsis bahia</i>	NaAsO_2	NOEC (5 s)	630	BKH, 1995

4.2.2 Organismes terrestres

	Espèce / activité enzymatique	Substance	Critère d'effet	Valeur ($\mu\text{g As.kg}^{-1}$ sol sec)	Référence
Végétaux	<i>Glycine max</i>	$\text{Na}_2\text{HAsO}_4\text{-As}_2\text{O}_3$	NOEC (6 s)	75	Denneman et Van Gestel, 1990
	<i>Gossypium hirsutum</i>	As_2O_3	NOEC (6 s)	18-149	Denneman et Van Gestel, 1990
Annélides	<i>Eisenia fetida</i>	KAsO_3^-	NOEC (8 s)	50	BKH, 1995
Micro-organismes	Minéralisation de l'azote	NaAsO_2^-	NOEC (1,5 h)	375	Denneman et Van Gestel, 1990
	Phosphatase	NaAsO_2^-	NOEC (1,5 h)	190-1 900	BKH, 1995
	Phosphatase	$\text{NaAsO}_2\text{-As}_2\text{O}_3$	NOEC (3 h)	749-1 498	Denneman et Van Gestel, 1990
	Uréase	NaAsO_2^-	NOEC (2 h)	38-375	Tabatabai, 1977

La variation des résultats est due à la variabilité des caractéristiques des différents sols testés (pH, teneur en matière organique, granulométrie etc.).

5. VALEURS SANITAIRES ET ENVIRONNEMENTALES

5.1 Classification - Milieu de travail

France : Arrêté du 20 avril 1994 relatif à la déclaration, la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances chimiques complété jusqu'à la directive européenne 2004/73/CE de la Commission du 16 janvier 2009 portant la 31^e adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Europe : Règlement (CE) N° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006.

Substance chimique (CAS)	France (67/548/CEE)		Europe (CLP)		
	Classification	Conseils de prudence	Codes de classes et catégories de danger	Mentions de danger	Codes des pictogrammes, mentions d'avertissement
Arsenic (7440-38-2)	T; R23/25 N; R50-53	S 1/2 - 20/21 - 28 - 45 - 60 - 61	Acute tox. 3 Acute tox. 3 Aquatic acute 1 Aquatic chronic 1	H331 H301 H400 H410	GHS06-09 Dgr
Composés d'As excepté ceux nommément désignés dans annexe I	T; R23/25 N; R50-53	S 1/2 - 20/21 - 28 - 45 - 60 - 61	Acute tox. 3 Acute tox. 3 Aquatic acute 1 Aquatic chronic 1	H331 H301 H400 H410	GHS06-09 Dgr
Trioxyde d'arsenic (1327-53-3)	Carc. Cat. 1; R45 T+; R28 C; R34 N; R50-53	S 53 - 45 - 60-61	Carc 1A Acute tox. 2 Skin Corr. 1B Aquatic acute 1 Aquatic chronic 1	H350 H300 H314 H400 H410	GHS06-08-05- 06-09 Dgr
Pentoxyde d'arsenic (1303-28-2)	Carc. Cat. 1; R45 T; R23/25 N; R50-53	S 53 - 45 - 60 - 61	Carc 1A Acute tox. 3 Acute tox. 3 Aquatic acute 1 Aquatic chronic 1	H350 H331 H301 H400 H410	GHS06-08-09 Dgr
Acide arsénique et ses sels, à l'exception de ceux	Carc. Cat. 1; R45 T; R23/25 N; R50-53	S 53 - 45 - 60 - 61	Carc 1A Acute tox. 3 Acute tox. 3	H350 H331 H301	GHS06-08-09 Dgr

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Substance chimique (CAS)	France (67/548/CEE)		Europe (CLP)		
	Classification	Conseils de prudence	Codes de classes et catégories de danger	Mentions de danger	Codes des pictogrammes, mentions d'avertissement
spécifiés ailleurs dans la présente annexe			Aquatic acute 1 Aquatic chronic 1	H400 H410	

5.2 Valeurs utilisées en milieu de travail

France : Notes documentaires INRS ED 984 (2008) "Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France", ND 2245-202-06 "Indices biologiques d'exposition" et base de données BIOTOX (INRS).

- Air : VME (trioxyde d'arsenic) en As : 0,2 mg.m⁻³
- Indices biologiques d'exposition :

	Arsenic sanguin	Arsenic urinaire
Valeur référence dans la population générale	< 5 µg.L ⁻¹ (prélèvement en fin de poste)	Arsenic inorganique + dérivés mono et diméthylés urinaires < 10 µg.g ⁻¹ créatinine (ou < 10 µg.L ⁻¹) Arsenic inorganique urinaire (As ³⁺ et As ⁵⁺) < 2,2 µg.L ⁻¹
Valeur guide française	Valeur non déterminée	Métabolites urinaires de l'arsenic inorganique = 50 µg.g ⁻¹ créatinine en fin de semaine.
Valeur allemande (BLW, EKA)	Valeur non déterminée	BLW arsenic inorganique et métabolites méthylés urinaires en fin de poste et fin de semaine de travail = 50 µg.L ⁻¹ EKA : pour des expositions de 0,1 et 0,01 ppm de trioxyde de diarsenic, les concentrations d'arsenic urinaire en fin de poste sont respectivement de l'ordre de 130 et 50 µg.L ⁻¹
Valeur américaine de l'ACGIH (BEI)	Valeur non déterminée	Pour une exposition à l'arsenic et à ses composés inorganiques solubles : arsenic inorganique + métabolites méthylés urinaires = 35 µg As.L ⁻¹ en fin de semaine.
Autres valeurs	Valeur non déterminée	

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

	Arsenic sanguin	Arsenic urinaire
Finlande (BAL)		Arsenic inorganique urinaire = 5,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en fin de poste.
Suisse (VBT)		Arsenic inorganique + métabolites méthylés urinaires = 50 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en fin de poste, après plusieurs postes.
Québec		Arsenic inorganique + métabolites méthylés urinaires = 35 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en fin de semaine.

5.3 Valeurs utilisées pour la population générale

5.3.1 Qualité des eaux de consommation

France : Décret n° 2001 - 1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles.

Teneur en Arsenic : 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$

UE : Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (CE, 1998).

Teneur en Arsenic : 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$

OMS : Directives de qualité pour l'eau de boisson (2008)

Teneur en arsenic inorganique : 0,01 mg.L^{-1} pour un excès de risque de 6.10^{-4} .

Cette valeur est provisoire.

Point d'impact retenu : cancer cutané.

5.3.2 Qualité de l'air

France :

- Décret n° 2002-213 du 15 février 2002 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

- Non concerné

- Décret n° 2003-1085 du 12 novembre 2003 relatif à la surveillance de la qualité de l'air et de ses effets sur la santé et sur l'environnement, aux objectifs de qualité de l'air, aux seuils d'alerte et aux valeurs limites.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

- Non concerné

UE :

- Directive 2008/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe (CE, 2008)

Non concerné

- Directive 2004/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques dans l'air ambiant (CE, 2004).

Valeur cible : 6 ng.m^{-3} . Cette valeur ne devra pas être dépassée à partir du 31 décembre 2012.

OMS : Directives de qualité pour l'air (2000).

Arsenic inorganique : concentration de $1 \text{ }\mu\text{g.m}^{-3}$ pour un excès de risque unitaire de $1,5 \cdot 10^{-3}$

Point d'impact retenu : cancer pulmonaire.

5.3.3 Valeurs moyennes dans les milieux biologiques

Milieux Biologiques	Valeurs de référence
Sang	Non disponible
Urine	< $40 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine (As total) < $10 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ créatinine (As inorganique et ses métabolites méthylés)
Cheveux	< $1 \text{ }\mu\text{g.g}^{-1}$ (As total)
Placenta	Non disponible

5.4 Concentrations sans effet prévisible pour l'environnement (PNEC). Propositions de l'INERIS (section non révisée)

Pour les substances qui existent à l'état naturel dans l'environnement il est nécessaire de tenir compte de leur concentration de fond « naturelle ». La méthode des risques ajoutés considère que la concentration maximale acceptée dans le milieu est alors la somme de cette concentration de fond et d'une concentration ajoutée maximum (PNECajoutée), cette dernière étant évaluée à partir des données écotoxicologiques.

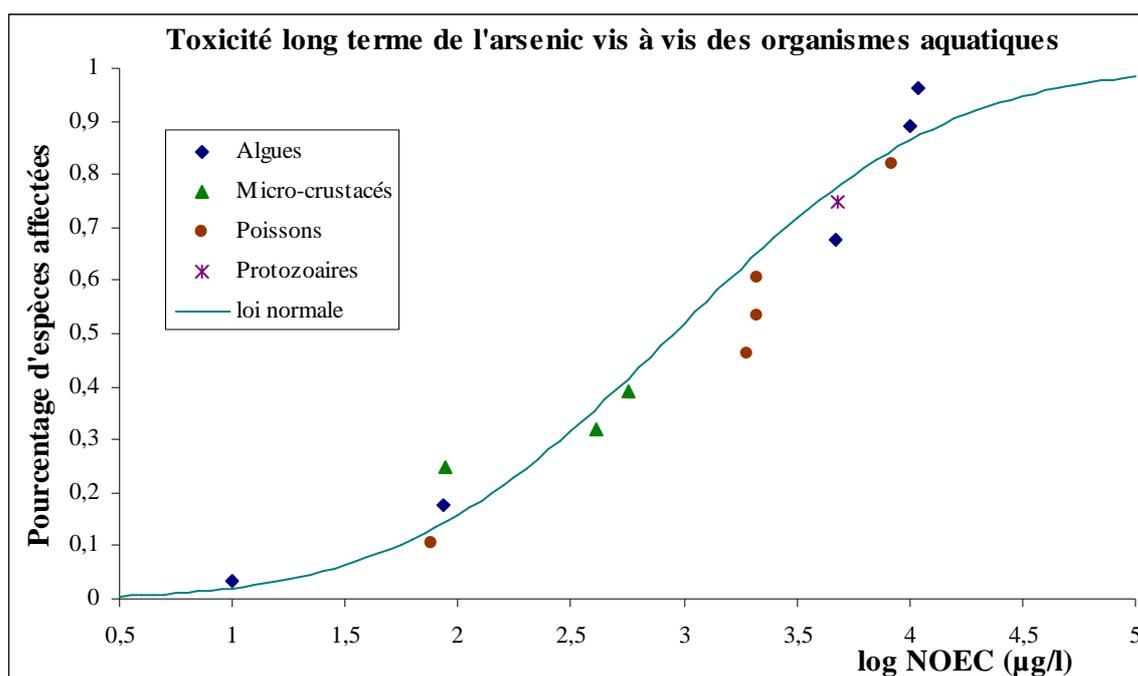
ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Les PNEC présentées ci-dessous sont des « PNECs ajoutées », c'est-à-dire qu'elles correspondent à des concentrations ajoutées à une concentration de fond naturelle.

5.4.1 Compartiment aquatique

Etant donné qu'un nombre important de NOECs long terme existe, la PNEC peut être évaluée par la méthode statistique. Les valeurs suivantes ont été calculées à l'aide des données aquatiques d'eaux douces présentées en gras ci-dessous, d'après Aldenberg et Jaworska (2000) :

$$HC5 = 22,3 \mu\text{g.L}^{-1} \text{ (IC}^5_{90} \% = [2,9 ; 80,7])$$



14 NOECs sur des espèces d'eaux douces différentes sont disponibles. Cependant, il n'y a pas de données sur insectes qui sont un groupe taxonomique très important en nombre. Par ailleurs, l'intervalle de confiance autour de la HC5 est très important. Par conséquent, nous proposons d'utiliser un facteur d'extrapolation de 5 pour dériver la PNEC.

D'où :

5 IC : Intervalle de Confiance

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

$$PNEC_{\text{EAU-DOUCE}} = 4,4 \mu\text{g.L}^{-1}$$

Compte tenu du faible nombre de données vis à vis des organismes marins disponibles, la PNEC pour le milieu marin sera dérivée en utilisant un facteur d'extrapolation de 10 sur la $PNEC_{\text{EAU-DOUCE}}$.

D'où :

$$PNEC_{\text{EAU-MARINE}} = 0,44 \mu\text{g.L}^{-1}$$

5.4.2 Compartiment sédimentaire

Compte tenu de l'absence de résultats de toxicité vis à vis des organismes benthiques, il n'est pas possible de dériver une PNEC pour les sédiments.

5.4.3 Compartiment terrestre

En ce qui concerne le sol, la plus faible valeur observée est 18 mg.kg^{-1} sol sec pour *Gossypium hirsutum*. Il est possible d'utiliser un facteur d'incertitude de 10 (Commission Européenne, 1996) pour dériver la PNEC.

D'où :

$$PNEC_{\text{SOL}} = 1,8 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ sol sec} = 1,6 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ sol humide}$$

6. MÉTHODES DE DÉTECTION ET DE QUANTIFICATION DANS L'ENVIRONNEMENT

6.1 Familles de substances

L'arsenic et ses composés.

6.2 Principes généraux

Eau

L'ensemble des méthodes décrites dans la suite de ce chapitre concerne essentiellement l'arsenic et ses composés qui sont dosés sous forme d'arsenic.

Seule la méthode I permet de doser quatre formes chimiques de l'arsenic : l'arsénite - AsIII, l'arséniat - AsV, l'acide monométhyl arsenieux - MMA, l'acide diméthyl arsenieux -DMA.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Prélèvement

Les échantillons doivent être prélevés dans des flacons (plastique ou verre), préalablement lavés à l'acide nitrique et rincés à l'eau déminéralisée. Quand la technique des hydrures est employée pour l'analyse, il est préférable de prélever les échantillons dans des flacons préalablement lavés à l'acide chlorhydrique et rincés à l'eau déminéralisée. Toutes les eaux étant susceptibles de se modifier plus ou moins rapidement par suite de réactions physiques, chimiques ou biologiques, il convient de prendre des précautions en termes de transport et de conservation de l'échantillon avant analyse (par acidification à un pH < 2). Par ailleurs, il faut veiller à remplir les flacons de manière à ce qu'il n'y ait pas d'air au-dessus de l'échantillon.

Extraction

Il est possible de doser l'arsenic sous trois formes :

- L'arsenic ou les différentes formes chimiques de l'arsenic dissous, ils se retrouvent dans la phase liquide du prélèvement d'eau qui est récupérée après filtration sur membrane de porosité 0,45 µm.
- L'arsenic particulaire, il se retrouve sur le filtre de porosité 0,45 µm, et il est dosé après attaque acide du filtre.
- L'arsenic total, il est obtenu en faisant la somme des dosages de l'arsenic dissous et de l'arsenic particulaire ; il est cependant possible d'effectuer l'analyse de l'élément total en procédant à une digestion appropriée de l'eau (sans l'avoir filtrée au préalable).

Dosage

L'échantillon, à ce stade de l'analyse, se trouve sous forme liquide en présence d'EDTA ou dans un milieu acide. Il existe différentes méthodes spectroscopiques pour l'analyse de l'arsenic en fonction de la teneur attendue et des limites de détection souhaitées.

- La spectrométrie d'absorption atomique par la technique des hydrures (AAS- technique des hydrures)
- La spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (GF- AAS)

Ces deux méthodes fonctionnent sur le même principe de détection (absorption de la lumière émise par une lampe « Arsenic »). Dans le premier cas la méthode est basée sur la mesure de la quantité d'arsenic générée sous forme d'arsine par réaction du tétrahydroborate de sodium, en milieu chlorhydrique) et dans l'autre cas par injection directe de l'échantillon acidifié dans un tube graphite, chauffé électriquement avec atomisation électrothermique.

- La spectrométrie d'émission atomique couplée à une torche à plasma (ICP- Optique)

Cette méthode fonctionne sur le principe inverse de la précédente en terme de détection, il s'agit d'obtenir un spectre caractéristique des raies de l'arsenic suite à une atomisation qui

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

a lieu dans un plasma d'argon. L'intensité de ces raies est proportionnelle à la quantité d'atomes présents en solution.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP- MS)

Cette méthode permet l'introduction de l'échantillon dans un plasma d'argon, il est ainsi ionisé et les ions sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

- La chromatographie liquide haute performance couplée à un spectromètre de masse (CLHP/ICP-MS)

Cette méthode permet de doser différentes formes chimiques de l'arsenic. La séparation des différentes espèces d'arsenic est effectuée par chromatographie liquide haute performance (HPLC) Puis l'échantillon est entraîné dans un ICP-MS. L'échantillon est ainsi ionisé et les ions obtenus sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

Air

L'ensemble des méthodes décrites dans la suite de ce chapitre concerne l'arsenic et ses composés qui sont toujours dosés sous forme d'arsenic.

Prélèvement

Les seules méthodes normalisées qui existent s'appliquent au domaine de l'hygiène, dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air des lieux de travail. Il s'agit d'effectuer un prélèvement de particules sur un filtre à des débits de l'ordre du litre/min pour des volumes compris entre 30 et 200 L.

Dans le cadre de la qualité de l'air, il existe maintenant deux normes. Elle concerne l'émission de sources fixes et la détermination de l'émission totale de métaux lourds et d'autres éléments spécifiques dont l'arsenic.

Dans ce cas, les prélèvements d'arsenic dans des effluents canalisés sont effectués dans des conditions d'isocinétisme (conditions identiques de débit, pression et température en chaque point de la ligne de prélèvement) : les particules sont récupérées sur un filtre et la phase gazeuse piégée dans un barboteur avec un mélange acide approprié (H_2O_2 et HNO_3).

Dans le cadre de l'air ambiant, une norme existe pour Pb, Cd, As et Ni. Dans ce cas, il s'agit de mesurer ces éléments dans la fraction MP 10 de diamètre particulaire en suspension.

Extraction

Les filtres sont minéralisés par chauffage dans une solution d'acide nitrique ou un mélange d'acides (en fonction de la nature des filtres) La minéralisation peut être réalisée par voie micro-onde. Le minéralisat est ensuite repris à l'eau distillée et convient dans ce cas à l'analyse par absorption atomique, ICP- Optique ou ICP- MS.

Dosage

L'échantillon, à ce stade de l'analyse, se trouve sous forme liquide dans un milieu acide. Il existe différentes méthodes spectroscopiques pour l'analyse de l'arsenic en fonction de la teneur attendue et des limites de détection souhaitée.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

- La spectrométrie d'absorption atomique par la technique des hydrures (AAS - technique des hydrures)
- La spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (GF - AAS)

Ces deux méthodes fonctionnent sur le même principe de détection (absorption de la lumière émise par une lampe « Arsenic »). Dans le premier cas la méthode est basée sur la mesure de la quantité d'arsenic générée sous forme d'arsine par réaction du tétrahydroborate de sodium, en milieu chlorhydrique) et dans l'autre cas par injection directe de l'échantillon acidifié dans un tube graphite, chauffé électriquement avec atomisation électrothermique.

- La spectrométrie d'émission atomique couplée à une torche à plasma (ICP- Optique)

Cette méthode fonctionne sur le principe inverse de la précédente en terme de détection, il s'agit d'obtenir un spectre caractéristique des raies de l'arsenic suite à une atomisation qui a lieu dans un plasma d'argon. L'intensité de ces raies est proportionnelle à la quantité d'atomes présents en solution.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP- MS)

Cette méthode permet l'introduction de l'échantillon dans un plasma d'argon, il est ainsi ionisé et les ions sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

Sols

Prélèvement

L'ensemble des méthodes décrites dans la suite de ce chapitre concerne l'arsenic et ses composés qui sont toujours dosés sous forme d'arsenic.

Pré-traitement de l'échantillon avant analyse

L'échantillon est séché (air, étuve à 40 C ou lyophilisation selon la nature du sol) puis tamisé à 2 mm. Le refus de tamisage est conservé et le tamisât est broyé à une dimension inférieure à 200 µm avant minéralisation.

Extraction

Le traitement préalable des sols requiert une mise en solution de l'arsenic par attaque acide.

Le traitement des échantillons peut également être effectué par chauffage micro-onde (soit ouvert ou soit fermé). Ces méthodes de minéralisation plus rapides, même si leur normalisation n'est pas encore achevée, sont de plus en plus courantes et admises dans les laboratoires.

Dans le domaine des sols pollués, il est également possible de se rattacher à la caractérisation des déchets. Il existe une norme qui concerne plusieurs métaux (dont l'arsenic) : la NF EN 13657. Cette méthode de digestion est réalisée par micro-onde avec un

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

mélange acide nitrique, acide chlorhydrique (eau régale) ; les solutions produites conviennent à l'analyse par absorption atomique flamme et four, ICP- Optique et ICP- MS.

Dosage

L'échantillon, à ce stade de l'analyse, se trouve sous forme liquide dans un milieu acide. Il existe différentes méthodes spectroscopiques pour l'analyse de l'arsenic en fonction de la teneur attendue et des limites de détection souhaitée.

- La spectrométrie d'absorption atomique par la technique des hydrures (AAS- technique des hydrures)
- La spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (GF- AAS)

Ces deux méthodes fonctionnent sur le même principe de détection (absorption de la lumière émise par une lampe « Arsenic »). Dans le premier cas la méthode est basée sur la mesure de la quantité d'arsenic générée sous forme d'arsine par réaction du tétrahydroborate de sodium, en milieu chlorhydrique) et dans l'autre cas par injection directe de l'échantillon acidifié dans un tube graphite, chauffé électriquement avec atomisation électrothermique.

- La spectrométrie d'émission atomique couplée à une torche à plasma (ICP- Optique)

Cette méthode fonctionne sur le principe inverse de la précédente en terme de détection, il s'agit d'obtenir un spectre caractéristique des raies de l'arsenic suite à une atomisation qui a lieu dans un plasma d'argon. L'intensité de ces raies est proportionnelle à la quantité d'atomes présents en solution.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP- MS)

Cette méthode permet l'introduction de l'échantillon dans un plasma d'argon, il est ainsi ionisé et les ions sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément

Autres compartiments

Dans le domaine des sols pollués, il est possible de se rattacher à la caractérisation des déchets. Il existe une norme qui concerne plusieurs métaux (dont l'arsenic) : la NF EN 13657. Cette méthode de digestion est réalisée par micro-onde avec un mélange acide nitrique, acide chlorhydrique (eau régale) ; les solutions produites conviennent à l'analyse par absorption atomique flamme et four, ICP- Optique et ICP- MS.

Prélèvement

L'ensemble des méthodes décrites dans la suite de ce chapitre concerne l'arsenic et ses composés qui sont toujours dosés sous forme d'arsenic.

Pré-traitement de l'échantillon avant analyse

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

L'échantillon est séché (air, étuve à 40 C ou lyophilisation selon la nature du sol) puis tamisé à 2 mm. Le refus de tamisage est conservé et le tamisât est broyé à une dimension inférieure à 200 µm avant minéralisation.

Extraction

Le traitement préalable des sols requiert une mise en solution de l'arsenic par attaque acide.

Le traitement des échantillons peut également être effectué par chauffage micro-onde (soit ouvert ou soit fermé). Ces méthodes de minéralisation plus rapides, même si leur normalisation n'est pas encore achevée, sont de plus en plus courantes et admises dans les laboratoires.

Dosage

L'échantillon, à ce stade de l'analyse, se trouve sous forme liquide dans un milieu acide. Il existe différentes méthodes spectroscopiques pour l'analyse de l'arsenic en fonction de la teneur attendue et des limites de détection souhaitée.

- La spectrométrie d'absorption atomique par la technique des hydrures (AAS- technique des hydrures)
- La spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (GF- AAS)

Ces deux méthodes fonctionnent sur le même principe de détection (absorption de la lumière émise par une lampe « Arsenic »). Dans le premier cas la méthode est basée sur la mesure de la quantité d'arsenic générée sous forme d'arsine par réaction du tétrahydroborate de sodium, en milieu chlorhydrique) et dans l'autre cas par injection directe de l'échantillon acidifié dans un tube graphite, chauffé électriquement avec atomisation électrothermique.

- La spectrométrie d'émission atomique couplée à une torche à plasma (ICP- Optique)

Cette méthode fonctionne sur le principe inverse de la précédente en terme de détection, il s'agit d'obtenir un spectre caractéristique des raies de l'arsenic suite à une atomisation qui a lieu dans un plasma d'argon. L'intensité de ces raies est proportionnelle à la quantité d'atomes présents en solution.

- La spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP- MS)

Cette méthode permet l'introduction de l'échantillon dans un plasma d'argon, il est ainsi ionisé et les ions sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

6.3 Principales méthodes

Eau

A. NF EN ISO 5667 - 3 : Qualité de l'eau - Échantillonnage - Partie 3 : lignes directrices pour la conservation et la manipulation des échantillons d'eau (juin 2004)

Domaine d'application

La norme donne des directives sur les précautions à prendre pour la conservation et le transport des échantillons d'eau. Cette norme présente en particulier le type de flacons et la méthode de conditionnement à utiliser pour la conservation optimale de chaque élément trace à doser.

Principe

Cette méthode indique le meilleur flaconnage et stabilisant préconisé pour chaque paramètre. Les machines et matériels ne doivent pas comporter de parties susceptibles d'introduire de contaminant

Interférences

Se méfier de tout contaminant pouvant gêner l'analyse du paramètre

B. NF EN ISO 15587-1 et -2 : Qualité de l'eau - Digestion pour la détermination de certains éléments dans l'eau (mai 2002).

Domaine d'application

Cette norme permet d'extraire des éléments traces dans une eau en utilisant l'eau régale (partie 1 de la norme) ou l'acide nitrique (partie 2 de la norme) comme agent de digestion. Elle est applicable à tous les types d'eau dont la concentration massique en solides en suspension est inférieure à 20 g.L⁻¹ et la concentration massique en COT, exprimée en carbone est inférieure à 5 g.L⁻¹.

Principe

La prise d'essai est digérée avec de l'eau régale à une température définie. Elle doit au moins atteindre la température d'ébullition de 103 °C et ne pas dépasser 175 °C. Au point d'ébullition, la durée minimale nécessaire à la libération de la fraction digestible est de 2 heures. La digestion peut se faire dans différents systèmes de chauffage (chauffage électrique, micro-onde système ouvert, micro-onde système fermé ou autoclave système fermé).

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Interférences

Aucune précisée

C.NF EN ISO 15586 : Qualité de l'eau - Dosage des éléments traces par spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (mai 2004)

Domaine d'application

Cette norme permet de décrire les principes et les modes opératoires permettant d'analyser de très faibles teneurs en Ag, Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Se, Tl, V et Zn dans les eaux de surface, souterraines, potables, usées et dans les sédiments par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique en four graphite. La limite de détection dépend de la matrice de l'échantillon et du type d'appareillage

Principe

Les échantillons d'eau sont stabilisés à l'acide et les échantillons de sédiments sont digérés. Un sous-échantillon est injecté dans un four graphite. La spectrométrie d'absorption atomique est basée sur la capacité des atomes libres à absorber un rayon lumineux. Une source de lumière émet une lumière spécifique d'un élément. La concentration d'un élément dans l'échantillon est déterminée par comparaison de l'absorbance de l'échantillon avec l'absorbance des solutions étalons.

Interférences

Les eaux usées et les digestions de sédiment peuvent contenir des composés gênant pour l'analyse. Par exemple les chlorures peuvent accentuer la volatilité de certains composés et causer une perte de l'élément à la pyrolyse. Une optimisation des programmes de températures, une utilisation de tubes avec plateforme, l'emploi de modificateurs chimiques, la technique des ajouts dosés permettent de doser judicieusement les composés de la méthode.

D. Pr NF EN ISO 11885 : Qualité de l'eau - Dosage de 33 éléments par spectrométrie d'émission atomique avec plasma couplé par induction (mars 2009)

Domaine d'application

La norme prescrit une méthode de dosage pour plusieurs éléments (totaux, dissous ou particulaires) dans tout type d'eaux (souterraines, surfaces, brutes, potables ou résiduaires). Les limites de quantification varient en fonction de l'élément et de la visée de l'ICP (0,1 à 900 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en visée radiale et de 0,1 à 700 $\mu\text{g.L}^{-1}$ en visée axiale)

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Le choix des longueurs d'onde dépend de la matrice, car il existe plusieurs types d'interférences pouvant conduire à des inexactitudes dans le dosage des éléments à l'état de traces. Pour remédier à ces problèmes d'interférences, il est possible soit de réaliser un balayage en longueur d'onde pour détecter toute éventuelle interférence spectrale possible, soit de compenser les interférences dues au bruit de fond par une correction du bruit de fond adjacente à la raie analytique.

Principe

Cette méthode consiste à mesurer l'émission atomique par une technique de spectroscopie optique. Les échantillons sont nébulisés et l'aérosol est transporté dans une torche à plasma où se produit l'excitation. Les spectres d'émission des raies caractéristiques sont dispersés par un réseau et l'intensité des raies est mesurée par un détecteur

Interférences

Il s'agit d'interférences spectrales dues à la technique ICP. Choisir la longueur d'onde la plus judicieuse, une bonne correction inter-éléments et une bonne correction de fond.

E.NF EN ISO 17294-1 et -2 : .Qualité de l'eau Application de la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) Partie 1 : lignes directrices générales et Partie 2 : dosage de 62 éléments (janvier 2007 et avril 2005)

Domaine d'application

Dans la partie 1, cette méthode définit les principes de la spectrométrie de masse avec plasma induit (ICP/MS) et présente les directives générales pour utiliser cette technique. L'ICP-MS concerne les échantillons d'eau mais des gaz, des vapeurs ou de fines particules peuvent y être aussi introduits.

Dans la partie 2, cette méthode concerne le dosage de 62 éléments dans l'eau. Compte tenu des interférences spécifiques et non spécifiques, ces éléments peuvent être dosés dans des minéralisats d'eau, de boues ou de sédiments

Principe

Cette méthode consiste à mesurer les ions par un spectromètre de masse après nébulisation dans une torche à plasma où se produit l'excitation. Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément à doser.

Interférences

Il existe plusieurs types d'interférences: les interférences par éléments concomitants, les interférences isobariques et les interférences non isobariques. Pour détecter les interférences, il est recommandé de déterminer plusieurs isotopes différents d'un même

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

élément. Les résultats obtenus doivent être similaires. Si aucun isotope ne peut être obtenu sans interférence, il est nécessaire d'apporter une correction mathématique

F.NF EN ISO 11969 : Qualité de l'eau - Dosage de l'arsenic - Méthode par spectroscopie d'absorption atomique - Technique des hydrures (septembre 1996)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode pour le dosage de l'arsenic et de ses composés dans les eaux potables, les eaux souterraines et les eaux de surface, à des concentrations comprises entre $1 \mu\text{g.L}^{-1}$ et $10 \mu\text{g.L}^{-1}$.

La plupart des composés organiques interfèrent avec le dosage de l'arsenic. Ils doivent être éliminés avant l'analyse par digestion acide. De même les échantillons formant de la mousse lors de l'addition de tétrahydroborate doivent être prétraités par exemple avec un agent antimousse ou une digestion complète.

Des substances telles que le cuivre (à une concentration supérieure à 2mg.L^{-1}), l'antimoine (à une concentration supérieure à $0,2 \text{mg.L}^{-1}$), le sélénium (à une concentration supérieure à $0,05 \text{mg.L}^{-1}$), et le nitrate (à une concentration supérieure à 100mg.L^{-1}), interfèrent à des niveaux de concentration en arsenic de $1 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Les métaux nobles tels que le platine ou le palladium, peuvent également masquer la réponse de l'hydruire d'arsenic.

Principe

La méthode est basée sur la mesure de la quantité d'arsenic générée sous forme d'arsine par réaction du tétrahydroborate de sodium, en milieu chlorhydrique, par absorption atomique. La détermination de l'absorbance est faite à une longueur d'onde de $193,7 \text{nm}$.

Interférences

La plupart des composés organiques interfèrent avec le dosage de l'arsenic. Ils doivent être éliminés avant la digestion. Les échantillons moussants avec l'ajout de borohydruure peuvent être traités par un agent antimousse ou par une digestion complète. Le cuivre, l'antimoine, le sélénium et le nitrate à certaines concentrations peuvent interférer ainsi que les métaux nobles en masquant la réponse de l'hydruire d'arsenic(III)

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

G. Projet XP T 90-140 : Qualité de l'eau - Détermination de quatre formes chimiques - Méthode par chromatographie liquide à haute pression (CLHP) couplée à un spectromètre de masse avec plasma induit par haute fréquence (ICP-MS)

Domaine d'application

Cette méthode permet de doser quatre formes de l'arsenic dissous (arsénite - AsIII, arséniate - AsV, acide monométhyl arsenieux - MMA, acide diméthyl arsenieux-DMA) dans les eaux de surface, les eaux souterraines et les eaux de pluies. La gamme dynamique linéaire de travail se situe entre 1 et 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

Principe

La séparation des différentes espèces d'arsenic est effectuée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Puis l'échantillon est entraîné dans un ICP-MS. L'échantillon est ainsi ionisé et les ions obtenus sont séparés dans le spectromètre de masse en fonction du rapport masse/charge (m/z). Les rapports m/z sont caractéristiques de l'élément.

Interférences

Les interférences sont essentiellement isobariques à cause des ions polyatomiques. Elles peuvent également être non spécifiques ou être dues à des effets de matrice. Il est conseillé de suivre la masse ClO^- si la matrice analysée contient une concentration importante en ions chlorures. Il est important de mettre en œuvre un système de réduction d'interférences (correction mathématique, chambre de réactions/collision...) pour maîtriser cette interférence liée aux ions chlorures.

H. NF EN 26595 : Qualité de l'eau - dosage de l'arsenic total - Méthode spectrophotométrique au diéthyldithiocarbamate d'argent (mars 1993).

Air

I. NF EN 14902 : Qualité de l'air ambiant - Méthode normalisée de mesure du plomb, cadmium, de l'arsenic et du nickel dans la fraction MP 10 de matière particulaire en suspension (décembre 2005)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode pour déterminer le plomb, le cadmium, l'arsenic et le nickel dans l'air ambiant. Elle concerne le prélèvement du plomb, du cadmium, de l'arsenic et du nickel dans la fraction MP10 de l'aérosol. Les limites inférieures dépendent de la variabilité du filtre vierge du laboratoire.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Principe

Il repose sur 2 étapes :

- . Le prélèvement où les particules sont recueillies en aspirant un volume mesuré d'air à travers un filtre monté dans un préleveur conçu pour recueillir la phase particulaire MP 10
- . L'analyse en laboratoire après mise en solution par digestion microonde à l'aide d'un mélange d'acide nitrique et d'eau oxygénée en récipient fermé. Elle est réalisée par absorption atomique four graphite ou par ICP-MS

Interférences

Ce sont celles liées aux techniques analytiques d'absorption atomique four graphite et d'ICP-MS (interférences par éléments concomitants, interférences isobariques et interférences non-isobariques)

J.NF X 43-293 : Air des lieux de travail - Prélèvement et dosage de trioxyde de di-arsenic et de composés particuliers de l'arsenic (décembre 1993).

Domaine d'application

Cette méthode décrit le prélèvement du trioxyde d'arsenic et des composés non volatils de l'arsenic dans les lieux de travail, ainsi que leur analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique. Cette méthode n'opère pas de distinction entre les diverses espèces chimiques de l'arsenic.

Il convient d'utiliser du matériel résistant à la corrosion et inerte pour tout dispositif en contact avec l'échantillon afin d'éviter sa contamination en éléments métalliques. Tout le matériel en contact avec l'échantillon doit être nettoyé que ce soit pour le prélèvement ou la minéralisation pour éviter toute source de pollution.

Principe

Les particules de l'aérosol présentes dans l'air à analyser sont captées au moyen d'un système porte-filtre dans lequel est disposé un filtre en quartz imprégné d'une solution de carbonate de sodium et de glycérol ; ce dernier collecte les particules de l'aérosol et piège simultanément les composés vaporisés.

La minéralisation du filtre peut se faire soit, directement dans le porte-filtre (en joignant les particules sur les parois internes aux particules sur le filtre), soit directement sur le filtre sorti du porte-filtre. L'analyse est réalisée par absorption atomique avec atomisation électrothermique.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Interférences

Les interférences sont éliminées par un système de correction de fond de l'instrument.

K.NF EN 14385 : Emission de sources fixes. Détermination de l'émission totale de As, Cd, Cr, Co, Cu, Mn, Ni, Pb, Sb, Tl et V (mai 2004)

Domaine d'application

Cette méthode décrit une méthode de référence manuelle pour déterminer la concentration massique en éléments spécifiques (Sb, As, Cd, Cr, Co, Cu, Pb, Mn, Ni, Tl, V) dans des effluents gazeux. La gamme de concentrations en éléments spécifiques est comprise entre 0,005 et 5 mg.m⁻³.

Il convient d'utiliser du matériel résistant à la corrosion et inerte pour tout dispositif en contact avec l'échantillon afin d'éviter sa contamination en éléments métalliques. Tout le matériel en contact avec l'échantillon doit être nettoyé que ce soit pour le prélèvement ou la minéralisation pour éviter toute source de pollution

Principe

Il s'agit de prélever de manière isocinétique un échantillon représentatif d'un effluent gazeux pendant un temps donné, en contrôlant le débit et en connaissant le volume prélevé. Les poussières présentes sont recueillies sur un filtre, puis les vapeurs sont piégées dans des barboteurs contenant une solution appropriée (H₂O₂ 5 % (v/v) et HNO₃ 5 % (v/v)).

Les filtres et les barboteurs sont récupérés pour une analyse ultérieure. Les résultats sont exprimés en mg.m⁻³ pour chaque élément spécifique. Les analyses peuvent être réalisées, au choix, par spectrométrie d'absorption atomique ou par ICP/OES mais d'autres types de matériel peuvent être utilisés s'ils répondent aux exigences fixées

Interférences

Non précisé

L.XP X 43-051 : Qualité de l'air. Emission de sources fixes. Détermination de l'émission totale de métaux lourds et d'autres éléments spécifiques (janvier 2001).

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de référence manuelle pour déterminer la concentration massique en éléments spécifiques (Sb, As, Cd, Cr, Co, Cu, Pb, Mn, Ni, Tl, V) dans des effluents gazeux. La gamme de concentration en éléments spécifiques est comprise entre 0,005 et 5 mg.m⁻³.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Il convient d'utiliser du matériel résistant à la corrosion et inerte pour tout dispositif en contact avec l'échantillon afin d'éviter sa contamination en éléments métalliques. Tout le matériel en contact avec l'échantillon doit être nettoyé que ce soit pour le prélèvement ou la minéralisation pour éviter toute source de pollution.

Principe

Il s'agit de prélever de manière isocinétique un échantillon représentatif d'un effluent gazeux pendant un temps donné, en contrôlant le débit et en connaissant le volume prélevé. Les poussières présentes sont recueillies sur un filtre, puis les vapeurs sont piégées dans des barboteurs contenant une solution appropriée. Les filtres et les barboteurs sont récupérés pour une analyse ultérieure. Les résultats sont exprimés en mg.m^{-3} pour chaque métal ou élément spécifique.

Interférences

Non précisé

- M. NF ISO 15202 - 1 : Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif - Partie 1 : échantillonnage (septembre 2000)**

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de collecte de particules en suspension dans l'air pour un dosage de métaux et métalloïdes par ICP-AES. Elle convient pour les métaux et les métalloïdes. Elle convient à l'échantillonnage individuel pour la fraction inhalable ou alvéolaire de particules en suspension dans l'air et à l'échantillonnage à point fixe.

Principe

Les particules sont piégées par le passage d'un volume d'air sur un filtre monté dans un échantillonneur adéquat. Le filtre et l'échantillon sont traités pour la digestion de ces composés et pour un dosage en ICP-AES

Interférences

Aucune signalée.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

N. NF ISO 15202-2 : Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif - Partie 2 : préparation des échantillons (décembre 2001)

Domaine d'application

Cette norme décrit plusieurs méthodes pour préparer des échantillons de matières particulaires en suspension dans l'air prélevés selon la norme NF ISO 15202-1, en vue d'un dosage par ICP-AES selon la norme NF ISO 15202-3

Principe

Les particules en suspension sont recueillies sur un filtre selon la norme NF ISO 15202-1. Une méthode de mise en solution adéquate est choisie dans les annexes B à G de la norme. La solution obtenue est analysée par ICP-AES selon la norme NF ISO 15202-3.

Interférences

Aucune n'est spécifiée

O. NF ISO 15202-3 : Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif - Partie 3 : analyse (décembre 2005)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de dosage par ICP-AES pour l'analyse de solutions d'essai, préparées selon la norme NF ISO 15202-2, obtenues à partir de matières particulaires en suspension dans l'air prélevées selon la norme NF ISO 15202-1

Principe

Les métaux et métalloïdes sont analysés dans les solutions obtenues par ICP-AES selon la méthode décrite dans la norme

Interférences

Cette méthode n'entraîne pas d'interférences spectrales significatives si les longueurs d'onde choisies sont appropriées. L'utilisation d'un étalon interne permet de corriger les effets de matrice. Il faut également choisir avec soin les analytes regroupés dans les solutions intermédiaires pour éviter les interférences spectrales et garantir la la compatibilité chimique.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

P.ISO 11041 : Air des lieux de travail. Dosage de l'arsenic particulaire, de composés particuliers de l'arsenic et des vapeurs de trioxyde d'arsenic. Méthode par production d'hydrures et spectrométrie d'absorption atomique (avril 1996)

Sols

Q. X 31-150 : Sols, sédiments, matières fertilisantes, supports de culture- Préparation de l'échantillon pour la détermination (décembre 1984)

Domaine d'application

Cette norme expérimentale décrit les conditions de préparation des échantillons reçus au laboratoire en vue de la détermination d'éléments totaux en traces. Elle s'applique plus particulièrement aux échantillons de terre, sédiments, matières fertilisantes et support de culture.

Principe

Il s'agit d'une description des suites d'opérations à mener telles que le tamisage, la pesée, la lyophilisation, le broyage ou l'homogénéisation.

Interférences

Aucune précisée

R.NF EN ISO 22036 : Qualité du sol - Dosage des éléments traces dans des extraits de sol par spectrométrie d'émission atomique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-AES) (février 2009)

Domaine d'application

Cette norme décrit une méthode de dosage de 34 éléments traces (Al, Sb, As, Ba, Be, Bi, B, Cd, Ca, Cr, Co, Cu, Fe, Pb, Li, Mg, Mn, Hg, Mo, Ni, P, K, Si, Se, Ru, Ag, Na, Sr, S, Tl, Sn, Ti, V, Zn) dans des solutions de digestion ou des extraits par spectrométrie d'émission optique avec plasma induit par haute fréquence (ICP-AES). Les solutions sont obtenues selon les normes ISO 11466 (extraction à l'eau régale), ISO 14870 (extraction des éléments traces par une solution tamponnée de DTPA), 14869-1 (mise en solution par l'acide fluorhydrique et l'acide perchlorique) ou 14869-2 (méthode par fusion alcaline)

Principe

Cette méthode consiste à mesurer l'émission atomique par une technique de spectroscopie optique. Les échantillons sont nébulisés et l'aérosol est transporté dans une torche à plasma où se produit l'excitation. Les spectres d'émission des raies caractéristiques sont dispersés par un réseau et l'intensité des raies est mesurée par un détecteur.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Interférences

Il s'agit d'interférences spectrales dues à la technique ICP. Choisir la longueur d'onde la plus judicieuse, une bonne correction inter-éléments et une bonne correction de fond. Le plomb étant un peu moins sensible en ICP-AES, les 2 longueurs d'onde les plus utilisées et les plus sensibles pour des traces sont celles à 220,353 nm et 283,306 nm.

S.NF ISO 20280 : Qualité du sol - Dosage de l'arsenic, de l'antimoine et du sélénium dans les extraits du sol à l'eau régale par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique ou génération d'hydrures (novembre 2007)

Domaine d'application

Cette norme décrit deux méthodes de dosage de l'arsenic, de l'antimoine et du sélénium dans un extrait de sol à l'eau régale.

Principe

L'arsenic, l'antimoine et le sélénium sont extraits à l'eau régale puis dosés par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique ou par spectrométrie d'absorption atomique en utilisant la technique des hydrures. Les éléments sont alors pré-réduits dans l'extrait à l'eau régale par un mélange d'acide ascorbique et d'iodure de potassium. Les hydrures sont formés par réaction avec une solution de borohydrure de sodium puis extraits de la solution par un courant d'argon et transférés jusqu'à une cuve en quartz où ils sont décomposés à 900 °C : la concentration est alors mesurée.

Interférences

Les interférences sont éliminées par un système de correction de fond de l'instrument.

Pour l'absorption atomique électrothermique, les bruits de fond peuvent être réduits par l'utilisation de modificateur de matrice, par une plateforme ou par des programmes de température appropriée.

Pour la technique des hydrures, se méfier des éléments en forte concentration qui peuvent être réduits en même temps que les éléments à doser.

T.NF ISO 11466 : Qualité du sol - Extraction des éléments en traces solubles dans l'eau régale (juin 1995)

Domaine d'application

La norme décrit une méthode d'extraction à l'eau régale des éléments traces dans les sols, contenant moins de 20% de carbone.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Principe

L'échantillon séché est mis en contact pendant 16H avec un mélange d'eau régale, à température ambiante.

Interférences

Si les concentrations en matières dissoutes sont élevées dans les solutions d'extraction, il peut y avoir une augmentation des interférences spectrales.

Autres compartiments

- U. NF EN 13657 : Caractérisation des déchets. Digestion en vue de la détermination ultérieure de la part des éléments solubles dans l'eau régale contenus dans les déchets (février 2003).

Domaine d'application

Cette norme décrit la méthode de digestion assistée par micro-onde avec un mélange à l'eau régale. Les solutions produites conviennent à l'analyse, par exemple par absorption atomique flamme, absorption atomique vapeur froide, absorption atomique four graphite, ICP-AES et ICP-MS.

Elles peuvent intervenir au moment de la préparation des échantillons à cause des risques de contamination des échantillons par l'environnement (air, poussières).

Il faut également prendre des précautions en terme de nettoyage de la verrerie (utiliser de préférence de l'acide nitrique 10 % pour son nettoyage).

Dans le cas de filtration, il convient également de prendre des précautions en terme de propreté pour éviter l'introduction d'impuretés.

Principe

Cette méthode consiste à digérer un échantillon avec un mélange d'eau régale par la technique de chauffage micro-onde (en système ouvert ou fermé).

- V. XP ENV 12506 : Caractérisation des déchets - Analyse des éluats - Détermination du pH et dosage de As, Cd, Cr VI, Cu, Ni, Pb, Zn, Cl⁻, NO₂⁻, SO₄²⁻ (mai 2000).
- W. NF EN 13346 : Caractérisation des boues - Détermination des éléments traces et du phosphore - Méthodes d'extraction à l'eau régale (décembre 2000)

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

6.3.5 Tableau de synthèse

	Eaux	Air	Sols	Autres compartiments cccompartiments
Prélèvement et pré-traitement	NF EN ISO 5667-3	NF EN 14902 NF X 43-293 NF EN 14385 XPX 43-051 NF ISO 15202-1 ISO 11041	X 31-150	
Extraction	NF EN ISO 15587-1 et -2	NF EN 14902 NF X 43-293 NF EN 14385 XPX 43-051 NF ISO 15202-2 ISO 11041	NF ISO 11466	NF EN 13657 NF EN 13346
Dosage	NF EN ISO 15586 PR NF EN ISO 11885 NF EN ISO 17294-1 et -2 NF EN ISO 11969 PR XPT 90-140 NF EN 26595	NF EN 14902 NF EN 14385 NF ISO 15202-3 NF X 43-293 ISO 11041	NF EN ISO 22036 NF ISO 20280	XP ENV 12506

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

7. BIBLIOGRAPHIE

Abernathy C.O., Marcus W. and Chen C. (1989) - Report on arsenic (As) work group meetings. Memo from Abernathy CO to Cook Peter and Preuss Peter, US EPA.

Abernathy C.O. and Ohanian E.V. (1992) - Non carcinogenic effects of inorganic arsenic. *Environ Geochem Health*, **14**, 35-41.

Adriano D.C. (1986) - Trace elements in the terrestrial environment, Arsenic. Springer Verlag. New York, pp. 46-72.

Ahamed S., Sengupta M.K., Mukherjee S.C., Pati S., Mukherjeel A., Rahman M.M., Hossain M.A., Das B., Nayakl 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.S.U., Hadi A., Faruquee M.H., Khan M.H., Jalil M.D.A., Ahmed R. and Khan A.W. (1999) - Arsenicosis in a village in Bangladesh. *Int J Env Health Res*, **9**, 187-195.

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

Ahsan H., Perrin M., Rahman A., Parvez F., Stute M., Zheng Y., Milton A.H., Brandt-Rauf P., van Geen A. and Graziano J. (2000) - Associations between drinking water and urinary arsenic levels and skin lesions in Bangladesh. *J Occup Environ Med*, **42**, 12, 1195-1201.

Albernathy C.O., Marcus W. and Chen C. (1989) - Report on arsenic (As) work group meetings. Memo from CO Albernathy. Peter Cook and Peter Preuss, US EPA 23/02/89.

Aldenberg T. and Jaworska J.S. (2000) - Uncertainty of the hazardous concentration and fraction affected for normal species sensitivity distributions. *Ecotoxicol Environ Saf*, **46**, 1, 1-18.

Alloway B.J. (1995) - Heavy Metals in Soils. Chemical Principles of Environmental Pollution (with D.C. Ayres), Chapman and Hall. 2nd Ed, pp. 105-121.

Aposhian H.V., Gurzau E.S., Le X.C., Gurzau A., Healy S.M., Lu X., Ma M., Yip L., Zakharyan R.A., Maiorino R.M., Dart R.C., Tircus M.G., Gonzalez-Ramirez D., Morgan D.L., Avram D. and Aposhian M.M. (2000) - Occurrence of monomethylarsonous acid in urine of humans exposed to inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol*, **13**, 8, 693-697.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Aposhian H.V., Maiorino R.M., Dart R.C. and Perry D.F. (1989) - Urinary excretion of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in human subjects. *Clin Pharmacol Ther*, **45**, 5, 520-526.

Apostoli P., Bartoli D., Alessio L. and Buchet J.P. (1999) - Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med*, **56**, 12, 825-832.

Aranyi C., Bradof J.N., O'Shea W.J., Graham J.A. and Miller F.J. (1985) - Effects of arsenic trioxide inhalation exposure on pulmonary antibacterial defenses in mice. *J Toxicol Environ Health*, **15**, 1, 163-172.

Arizona Departement of Health Services (1990) - Arizona Departement of Health Services, Mortality study in Gila Bassin smelter towns 1979 -1988. Division of Disease Prevention, Office of Chronic Diseases Epidemiology, Office of Risk Assessment and Investigation.

Armstrong C.W., Stroube R.B., Rubio T., Siudyla E.A. and Miller G.B., Jr. (1984) - Outbreak of fatal arsenic poisoning caused by contaminated drinking water. *Arch Environ Health*, **39**, 4, 276-279.

Aschengrau A., Zierler S. and Cohen A. (1989) - Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ Health*, **44**, 5, 283-290.

ATSDR (1993) - Toxicological Profiles for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: US department of Health and Human Sevices, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

ATSDR (2000) - Toxicological Profiles for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: US department of Health and Human Sevices, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.

ATSDR (2007) - Toxicological Profile for arsenic. Agence for Toxic Substances and Diseases Registry. Atlanta, GA. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>.

Axelson O., Dahlgren E., Jansson C.D. and Rehnlund S.O. (1978) - Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish copper smelter. *Br J Ind Med*, **35**, 1, 8-15.

Azzone G.F. and Ernster L. (1961) - Compartmentation of mitochondrial phosphorylations as disclosed by studies with arsenate. *J Biol Chem*, **236**, 1510-1517.

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L. and Zeilmaker M.J. (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels RIVM, Rijnsinstituut voor volksgezondheid en milieu. report 711 701 025.

Baes C. and Sharp R. (1983) - A proposal for Estimation of Soil Leaching and Leaching Constants for Use in Assessment Models. *J Environ Qual*, **12**, 1, 17-28.

Barrows M.E., Petrocelli S.R., Macek K.J. and Carrol J.J. (1980) - Bioconcentration and elimination of selected water pollutants by the bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*). Dynamics, exposure and hazard assessment of toxic chemicals. Ann Arbor Science Publishers. R. Haque, pp. 379-392.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Basu A., Ghosh P., Das J.K., Banerjee A., Ray K. and Giri A.K. (2004) - Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: a comparative study in three cell types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **13**, 5, 820-827.

Bates M.N., Smith A.H. and Cantor K.P. (1995) - Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol*, **141**, 523-530.

Bates M.N., Rey O.A., Biggs M.L., Hopenhayn C., Moore L.E., Kalman D., Steinmaus C. and Smith A.H. (2004) - Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol*, **159**, 4, 381-389.

Battista G., Bartoli D., Iaia T.E., Dini F., Fiumalbi C., Giglioli S. and Valiani M. (1996) - Art glassware and sinonasal cancer: report of three cases. *Am J Ind Med*, **30**, 1, 31-35.

Baxley M.N., Hood R.D., Vedel G.C., Harrison W.P. and Szczech G.M. (1981) - Prenatal toxicity of orally administered sodium arsenite in mice. *Bull Environ Contam Toxicol*, **26**, 6, 749-756.

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.

Beckett W.S., Moore J.L., Keogh J.P. and Bleecker M.L. (1986) - Acute encephalopathy due to occupational exposure to arsenic. *Br J Ind Med*, **43**, 1, 66-67.

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

Bekemeier H. and Hirschelmann R. (1989) - Reactivity of resistance blood vessels *in vivo* after administration of toxic chemicals to laboratory animals: arteriolotoxicity. *Toxicol Lett*, **49**, 1, 49-54.

Benbrahim-Tallaa L. and Waalkes M.P. (2008) - Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect*, **116**, 2, 158-164.

Bencko V., Wagner V., Wagnerova M. and Batora J. (1988) - Immunological profiles in workers of a power plant burning coal rich in arsenic content. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **32**, 2, 137-146.

Bergoglio R.M. (1964) - Mortality from cancer in regions of arsenical waters of the province of Cordoba, Argentine republic. *Presan Med Argent*, **51**, 994-998.

Benradame L., Accominotti M., Fanton L., Malicier D. and Vallon J.J. (1999) - Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning: a case report. *Clin Chem*, **45**, 301-306.

Bickley L.K. and Papa C.M. (1989) - Chronic arsenicism with vitiligo, hyperthyroidism, and cancer. *NJ Med*, **86**, 5, 377-380.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Biesinger K.E. and Christensen G.M. (1972) - Effects of various metals on the survival, growth, reproduction, and metabolism of *Daphnia magna*. *J Fish Res Board Can*, **29**, 1691-1700.

Biswas D., Banerjee M., Sen G., Das J.K., Banerjee A., Sau T.J., Pandit S., Giri A.K. and Biswas T. (2008) - Mechanism of erythrocyte death in human population exposed to arsenic through drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol*, **230**, 1, 57-66.

BKH (1995) - Update toxiciteitsgegevens voor vier stoffen in het kader van MILBOWA. Versie maart 1995.

Blot W. and Fraumeni J.F.J. (1975) - Arsenical air pollution and cancer. *The lancet*, **2**, 142-144.

Bolla-Wilson K. and Bleecker M.L. (1987) - Neuropsychological impairment following inorganic arsenic exposure. *J Occup Med*, **29**, 6, 500-503.

Bolliger C.T., Van Zijt P. and Louw J.A. (1992) - Multiple organ failure with adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration*, **59**, 57-61.

Borgano J.M. and Greiber R. (1972) - Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta. *Trace Sub Environ Health*, **5**, 13-24.

Borgano J.M., Venturino H. and Vicent P. (1980) - Clinical and epidemiological study of arsenism in northern Chile. *Rev Med Chile*, **108**, 1039-1048.

Borgano J.M. and Greiber R. (1972) - Epidemiological study of arsenicism in the city of Antofagasta in Trace substances in environmental health, V : Proceedings of University of Missouri's 5th annual conference on trace substances in environmental health, 29 juin-1er juillet 1971, Columbia, MO. *Rev Med Chile*, **9**, 701-702.

Bourrain J.L., Morin C., Beani J.C. and Amblard P. (1998) - Airborne contact dermatitis from cacodylic acid. *Contact Dermatitis*, **38**, 6, 364-365.

Boutwell R.K. (1963) - A carcinogenicity evaluation of potassium arsenite and arsanilic acid. *Agri Food Chem*, **11**, 381-385.

Bredfeldt T.G., Jagadish B., Eblin K.E., Mash E.A. and Gandolfi A.J. (2006) - Monomethylarsonous acid induces transformation of human bladder cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, **216**, 1, 69-79.

Brender J.D., Suarez L., Felkner M., Gilani Z., Stinchcomb D., Moody K., Henry J. and Hendricks K. (2006) - Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. *Environ Res*, **101**, 1, 132-139.

BRGM (2004) - Synthèse des travaux de R&D en France (1999-2004) sur la thématique arsenic - Rapport final. BRGM/RP-53252-FR.

Bringmann G. and Kühn R. (1977) - Grenzwerte der Schädigung Wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Wasser-und Abwasser-Forsch*, **10**, 87-98.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Bringmann G. and Kühn R. (1978a) - Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Mycrosystis aeruginosa*) und Grünalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. *Vom Wasser*, **80**, 45-60.

Bringmann G. and Kühn R. (1978b) - Testing of substance for their toxicity threshold: Model organisme *Microcystis* (*Diplocystis*) *aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt Intern Verein Limnol*, **21**, 275-284.

Brown C.C. and Chu K.C. (1983a) - A new method for the analysis of cohort studies: implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *Environ Health Perspect*, **50**, 4, 293-308.

Brown C.C. and Chu K.C. (1983b) Approaches to epidemiologic analysis for the analysis of prospective and retrospective studies : Example of lung cancer and exposure to arsenic. *In: Proceeding of the SIMS Conference on Environmental Epidemiology - Alta*, Eds.

Brown C.C. and Chu K.C. (1983c) - Implications of the multistage theory of carcinogenesis applied to occupational arsenic exposure. *J Natl Cancer Inst*, **70**, 3, 455-463.

Buchet J.P. and Lauwerys R. (1985) - Study of inorganic arsenic methylation by rat liver in vitro: relevance for the interpretation of observations in man. *Arch Toxicol*, **57**, 2, 125-129.

Buchet J.P. and Lison D. (1998) - Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Environ Health*, **71**, 2, 125-130.

Buchet J.P., Lauwerys R. and Roels H. (1981) - Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health*, **48**, 1, 71-79.

Buchet J.P. and Lauwerys R. (1988) - Role of thiols in the in-vitro methylation of inorganic arsenic by rat liver cytosol. *Biochem Pharmacol*, **37**, 16, 3149-3153.

Buchter B., Davidoff B., Amacher M., Hinz C., Iskandar K. and Selim H. (1989) - Correlation of Freundlich Kd and n retention parameters with soils and elements. *Soil Science*, **148**, 5, 370-379.

Bulbulyan M.A., Jourenkova N.J., Boffetta P., Astashevsky S.V., Mukeria A.F. and Zaridze D.G. (1996) - Mortality in a cohort of Russian fertilizer workers. *Scand J Work Environ Health*, **22**, 1, 27-33.

Burgdorf W., Kurvink K. and Cervenka J. (1977) - Elevated sister chromatid exchange rate in lymphocytes of subjects treated with arsenic. *Hum Genet*, **36**, 1, 69-72.

Byron W.R., Bierbower G.W., Brouwer J.B. and Hansen W.H. (1967) - Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol Appl Pharmacol*, **10**, 1, 132-147.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Calderon R.L., Hudgens E., Le X.C., Schreinemachers D. and Thomas D.J. (1999) - Excretion of arsenic in urine as a function of exposure to arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect*, **107**, 8, 663-667.

Chakraborti D., Hussam A. and Alauddin M. (2003a) - Arsenic: environmental and health aspects with special reference to groundwater in South Asia. Foreword. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, **38**, 1, xi-xv.

Chakraborti D., Mukherjee S.C., Saha K.C., Chowdhury U.K., Rahman M.M. and Sengupta M.K. (2003b) - Arsenic toxicity from homeopathic treatment. *J Toxicol Clin Toxicol*, **41**, 7, 963-967.

Chakraborti D., Sengupta M.K., Rahman M.M., Ahamed S., Chowdhury U.K., Hossain M.A., Mukherjee S.C., Pati S., Saha K.C., Dutta R.N. and Quamruzzaman Q. (2004) - Groundwater arsenic contamination and its health effects in the Ganga-Meghna-Brahmaputra plain. *J Environ Monit*, **6**, 6, 74N-83N.

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

CE (1998) - Directive 98/83/CE du Conseil du 3 novembre 1998. Communauté Européenne. Bruxelles, Belgique.

CE (2004) - Directive 04/107/CE du Conseil du 15 décembre 2004. Bruxelles, Belgique, Communauté européenne.

CE (2008) - Directive 08/50/CE du parlement européen et du conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe. Bruxelles, Belgique, Communauté européenne.

Cebrian M.E., Albores A., Aguilar M. and Blakely E. (1983) - Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol*, **2**, 1, 121-133.

Chakraborty A.K. and Saha K.C. (1987) - Arsenical dermatosis from tubewell water in West Bengal. *Indian J Med Res*, **85**, 11, 326-334.

Chan K.M. and Matthews W.S. (1990) - Acute arsenic overdose. *Lab Med*, **21**, 649-652.

Chang C.C., Ho S.C., Tsai S.S. and Yang C.Y. (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-reponse relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **16**, 4, 504-510.

Chen C.J., Chuang Y.C., Lin T.M. and Wu H.Y. (1985) - Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high-arsenic artesian well water and cancer. *Cancer Res*, **45**, 5895-5899.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Chen C.J., Chuang Y.C., You S.L., Lin T.M. and Wu H.Y. (1986) - A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer*, **53**, 3, 399-405.

Chen Y.C., Su H.J., Guo Y.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 Control*, **14**, 4, 303-310.

Chen C.J. and Wang C.J. (1990) - Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res*, **50**, 5470-5474.

Chen C.J., Wu M.M., Lee S.S., Wang J.D., Cheng S.H. and Wu H.Y. (1988) - Atherogenicity and carcinogenicity of high-arsenic artesian well water. Multiple risk factors and related malignant neoplasms of blackfoot disease. *Arteriosclerosis*, **8**, 5, 452-460.

Chhuttani P.N., Chawla L.S. and Sharma T.D. (1967) - Arsenical neuropathy. *Neurology*, **17**, 3, 269-274.

Ch'i I.C. and Blackwell R.Q. (1968) - A controlled retrospective study of blackfoot disease, an endemic peripheral gangrene disease in Taiwan. *Am J Epidemiol*, **88**, 1, 7-24.

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 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol*, **153**, 5, 411-418.

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.

Christensen E.R. and Zielsky P.A. (1980) - Toxicity of arsenic and PCB to a green alga (*Chlamydomonas*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **25**, 43-48.

Christian W.J., Hopenhayn C., Centeno J.A. and Todorov T. (2006) - Distribution of urinary selenium and arsenic among pregnant women exposed to arsenic in drinking water. *Environ Res*, **100**, 1, 115-122.

Cikrt M., Bencko V., Tichy M. and Benes B. (1980) - Biliary excretion of ⁷⁴As and its distribution in the golden hamster after administration of ⁷⁴As(III) and ⁷⁴As(V). *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **24**, 384-388.

Civantos D.P., Lopez Rodriguez A., Aquado-Borruez J.M. and Narvaez J. (1995) - Fulminant malignant arrhythmia and multiorgan failure in acute arsenic poisoning. *Chest*, **108**, 6, 1774-1775.

Cobb G., Sands K., Waters M., Wixson B. and Dorward-King E. (2000) - Accumulation of heavy metals grown in mine wates. *Environ Toxicol Chem*, **19**, 3, 600-607.

Col M., Col C., Soran A., Sayli B.S. and Ozturk S. (1999) - Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis, and skin cancer. *Environ Health Perspect*, **107**, 8, 687-689.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Conway H.L. (1978) - Sorption of arsenic and cadmium and their effect on the growth, micronutrient utilization, and photosynthetic pigment composition of *Asterionella formosa*. *J Fish Res Board Can*, **35**, 286-294.

Copeman P.R. and Bodenstern J.C. (1955) - An investigation of cases of arsenical poisoning. *J Forensic Med*, **2**, 196-216.

Cordier S., Theriault G. and Iturra H. (1983) - Mortality patterns in a population living near a copper smelter. *Environ Res*, **31**, 311-322.

Cui X., Kobayashi Y., Akashi M. and Okayasu R. (2008) - Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. *Curr Med Chem*, **15**, 22, 2293-2304.

Cullen N.M., Wolf L.R. and St Clair D. (1995) - Pediatric arsenic ingestion. *Am J Emerg Med*, **13**, 432-435.

Danan M., Dally S. and Conso F. (1984) - Arsenic-induced encephalopathy. *Neurology*, **34**, 1524.

Denneman C.A.J. and Van Gestel C.A.M. (1990) - Bodemverontreiniging en Bodemecosystemen: voorstel voor C-(toetsings) waarden op basis van ecotoxicologische risico's. Rijksinstituut voor volksgezondheid. Bilthoven. n° 725201001.

De Vizcaya-Ruiz A., Barbier O., Ruiz-Ramos R. and Cebrian M.E. (2009) - Biomarkers of oxidative stress and damage in human populations exposed to arsenic. *Mutat Res*, **674**, 1-2, 85-92.

Dieke S.H. and Richter C.P. (1946) - Comparative assays of rodenticides on wild Norway rats. *Toxicity Publ Health Rep*, **61**, 672-679.

Done A.K. and Peart A.J. (1971) - Acute toxicities of arsenical herbicides. *Clin Toxicol*, **4**, 3, 343-355.

Donofrio P.D., Wilbourn A.J., Albers J.W., Rogers L., Salanga V. and Greenberg H.S. (1987) - Acute arsenic intoxication presenting as Guillain-Barre-like syndrome. *Muscle Nerve*, **10**, 114-120.

Dunlap L.G. (1921) - Perforations of the nasal septum due to inhalation of arsenous oxide. *J Am Med Assoc*, **76**, 568-569.

Dutkiewicz T. (1977) - Experimental studies on arsenic absorption routes in rats. *Environ Health*, **19**, 173-177.

Engel R. and Smith A. (1994) - Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: an ecologic analysis in 30 counties in the United States. *Arch Environ Health*, **49**, 418-427.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Enterline P.E., Day R. and Marsh G.M. (1995) - Cancers related to exposure to arsenic at a copper smelter. *Occup Environ Med*, **52**, 28-32.

Enterline P.E., Henderson V.L. and Marsh G.M. (1987) - Exposure to arsenic and respiratory cancer, a reanalysis. *J Occup Med*, **29**, 10, 831-838.

Enterline P.E. and Marsh G.M. (1982) - Cancer among workers exposed to arsenic and other substances in a copper smelter. *Am J Epidemiol*, **116**, 6, 895-911.

Falk H., Caldwell C.G., Ishak K.G., Thomas L.B. and Popper H. (1981) - Arsenic related hepatic angiosarcoma. *Am J Ind Med*, **2**, 43-50.

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**, 7, 939-944.

Ferguson J.F. and Gavis J. (1972) - A review of the arsenic cycle in natural water. *Wat Res*, **6**, 1259-1274.

Ferreccio C., Gonzalez C., Milosavjlevic V., Marshall G., Sancha A.M. and Smith A.H. (2000) - Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology*, **11**, 673-679.

Ferreccio C., Psych C.G., Stat V.M., Gredis G.M. and Sancha A.M. (1998) - Lung cancer and arsenic exposure in drinking water: a case-control study in northern Chili. *Cad Saude Publica*, **14**, suppl3, 193-198.

Ferreccio C. and Sancha A.M. (2006) - Arsenic exposure and its impact on health in Chile. *J Health Popul Nutr*, **24**, 2, 164-175.

Fierz U. (1965) - Catamnestic investigations of the side effects of therapy of skin diseases with inorganic arsenic. *Dermatologica*, **131**, 41-58.

Fincher R.M. and Koerker R.M. (1987) - Long-term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am J Med*, **82**, 3, 549-552.

Franklin M., Bean W. and Harden R.C. (1950) - Fowler's solution as an etiologic agent in cirrhosis. *Am J Med Sci*, **219**, 589-596.

Franzblau A. and Lilis R. (1989) - Acute arsenic intoxication from environmental arsenic exposure. *Arch Environ Health*, **44**, 6, 385-390.

Freeman J.W. and Crouch J.R. (1978) - Prolonged encephalopathy with arsenic poisoning. *Neurology*, **1978**, 853-855.

Frost F., Harter L., Milham S., Royce R., Smith A.H., Hartley J. and Enterline P. (1987) - Lung cancer among women residing close to an arsenic emitting copper smelter. *Arch Environ Health*, **42**, 2, 148-152.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Gaines T.B. (1960) - The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **2**, 88-99.

Germolec D.R., Yoshida T. and Gaido K. (1996) - Arsenic induces overexpression of growth factors in human keratinocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, **141**, 308-318.

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, 475-487.

Glazener F.S., Ellis J.G. and Johnson P.K. (1968) - Electrocardiographic findings with arsenic poisoning. *Calif Med*, **109**, 2, 158-162.

Goebel H.H., Schmidt P.F., Bohl J., Tettenborn B., Kramer G. and Gutmann L. (1990) - Polyneuropathy due to acute arsenic intoxication: biopsy studies. *J Neuropathol Exp Neurol*, **49**, 2, 137-149.

Goldsmith S. and From A.H.L. (1980) - Arsenic-induced atypical ventricular tachycardia. *N Engl J Med*, **303**, 1096-1098.

Guha Mazumder D. N. (2005) - Effect of chronic intake of arsenic-contaminated water on liver. *Toxicol Appl Pharmacol*, **206**, 169-175.

Guha Mazumder D.N., Das Gupta J., Chakroborty A.K., Chatterjee A., Das D. and Chakraborty D. (1992) - Environmental pollution and chronic arsenicosis in south Calcutta. *Bull WHO*, **70**, 481-485.

Guide de la Chimie (1999) - Arsenic. Paris, CHIMEDIT.

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. *Epidemiology*, **8**, 5, 545-550.

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 H.R., Yu H.S., Hu H. and Monson R.R. (2001a) - Arsenic in drinking water and skin cancers: cell-type specificity (Taiwan, ROC). *Cancer Causes Control*, **12**, 10, 909-916.

Guo X., Fujino Y., Kaneko S., Wu K., Xia Y. and Yoshimura T. (2001b) - 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 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.

Guthrie R.K., Davis E.M., Cherry D.S. and Murray H.E. (1979) - Biogmagnification of heavy metals by organisms in a marine microcosm. *Bull Environ Contam Toxicol*, **21**, 53-61.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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 J Epidemiol*, **108**, 5, 377-385.

Harrison J.W.E., Packman E.W. and Abbott D.D. (1958) - Acute oral toxicity and chemical and physical properties of arsenic trioxides. *Arch Ind Health*, **17**, 118-123.

Hayakawa T., Kobayashi Y., Cui X. and Hirano S. (2005) - A new metabolic pathway of arsenite: arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol*, **79**, 4, 183-191.

Helleday T., Nilsson R. and Jenssen D. (2000) - Arsenic[III] and heavy metal ions induce intrachromosomal homologous recombination in the hprt gene of V79 Chinese hamster cells. *Environ Mol Mutagen*, **35**, 2, 114-122.

Hempfling R., Doetsch P., Stubenrauch S., Mahr A., Bauer D., Koschmieder H.J. and Grünhoff D. (1997) - USM-System zur Atlantenbeurteilung - Instrumente für die pfadübergreifende Abschätzung und Beurteilung von atlasverdächtigen Flächen Institut Fresenius, Erlangen & Focon-Ingenieurgesellschaft, Aachen.

Hernandez-Zavala A., Del Razo L.M., Aguilar C., Garcia-Vargas G.G., Borja V.H. and Cebrian M.E. (1998) - Alteration in bilirubin excretion in individuals chronically exposed to arsenic in Mexico. *Toxicol Lett*, **99**, 79-84.

Heyman A., Pfeiffer J.B. and Willett R.W. (1956) - Peripheral neuropathy caused by arsenical intoxication: A study of 41 cases with observations on the effects of BAL (2,3 dimercapto-propanol). *N Eng J Med*, **254**, 401-409.

Heywood R. and Sortwell R.J. (1979) - Arsenic intoxication in the rhesus monkey. *Toxicol Lett*, **3**, 137-144.

Higgins I., Welch K. and Burchfiel C. (1982) - Mortality of Anaconda smelter workers in relation to arsenic and other exposures, Dep. of Epidemiology, University of Michigan, Ann Arbor, MI.

Higgins I.T.T., Oh M.S., Kryston K.L., Burchfiel C.M. and Wilkinson N.M. (1986) - Arsenic exposure and respiratory cancer in a cohort of 8 044 Anaconda smelter workers. A 43-year follow-up study. Chemical Manufacturer's Association et la Smelters Environmental Research Association.

Hill A.B. and Fanning E.L. (1948) - Studies on the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. I. Mortality experience in the factory. *Br J Ind Med*, **5**, 1-6.

Hindmarsh J.T. and McCurdy R.F. (1986) - Clinical and environmental aspects of arsenic toxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **23**, 4, 315-347.

Hindmarsh J.T., McLetchie O.R. and Hefferman L.P. (1977) - Electromyographic abnormalities in chronic environmental arsenicalism. *J Anal Toxicol*, **1**, 270-276.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Hirano S., Kobayashi Y., Cui X., Kanno S., Hayakawa T. and Shraim A. (2004) - The accumulation and toxicity of methylated arsenicals in endothelial cells: important roles of thiol compounds. *Toxicol Appl Pharmacol*, **198**, 3, 458-467.

Hirata M., Tanaka A., Hisanaga A. and Ishinishi N. (1990) - Effects of glutathione depletion on the acute nephrotoxic potential of arsenite and on arsenic metabolism in hamsters. *Toxicol Appl Pharmacol*, **106**, 469-481.

Holland G.A., Lasater J.E., Neumann E.D. and Eldridge W.E. (1960) - Toxic effects of organic and inorganic pollutants on young salmon and trout. State of Washington Dept. Fish, Seattle, W.A.263.

Holland J.W. (1904) - Arsenic. A textbook of legal medicine and toxicology. Philadelphia, WB Saunders and CO. F. Peterson and W. S. Haines, pp. 404-433.

Holmqvist I. (1951) - Occupational arsenical dermatitis: a study among employees at a copper ore smelting work including investigations of skin reactions to contact with arsenic compounds. *Acta Derm Venerol*, **31**, 26-29/ 44-45 /110-112 /195-204.

Holson J.F., Stump D.G., Clevidence K.J., Knapp J.F. and Farr C.H. (2000) - Evaluation of the prenatal developmental toxicity of orally administered arsenic trioxide in rats. *Food Chem Toxicol*, **38**, 5, 459-466.

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**, 1, 87-97.

Hood R.D. and Harrison W.P. (1982) - Effects of prenatal arsenite exposure in the hamster. *Bull Environ Contam Toxicol*, **29**, 6, 671-678.

Hood R.D., Thacker G.T., Patterson B.L. and Szczech G.M. (1978) - Prenatal effects of oral versus intraperitoneal sodium arsenate in mice. *J Environ Pathol Toxicol*, **1**, 6, 857-864.

Hopenhayn C., Bush H.M., Bingcang 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 C., Huang B., Christian J., Peralta C., Ferreccio C., Atallah R. and Kalman D. (2003) - Profile of urinary arsenic metabolites during pregnancy. *Environ Health Perspect*, **111**, 16, 1888-1891.

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**, 4, 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 Perspect*, **108**, 7, 667-673.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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.

HSDB (2000) - Arsenic. Hazardous Substances Data Bank, National Library of Medicine. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>.

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.

Huang R. and Lee T. (1996) - Cellular uptake of trivalent arsenite and pentavalent arsenate in KB cells cultured in phosphate-free medium. *Toxicol Appl Pharmacol*, **136**, 243-249.

Huang Y.Z., Qian X.C., Wang G.Q., Xiao B.Y., Ren D.D., Feng Z.Y., Wu J.Y., Xu R.J. and Zhang F.E. (1985) - Endemic chronic arsenism in Xinjiang. *Chin Med J*, **98**, 3, 219-222.

Hutton J.T. and Christians B.L. (1983) - Sources, symptoms, and signs of arsenic poisoning. *J Fam Pract*, **17**, 423-426.

IARC (1980) - IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemical to humans. Vol 23. Some metals and metallic compounds. World health Organization, International Agency for Research on Cancer. Lyon. 39-141.

IARC (1987) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Suppl 7. Overall evaluations of carcinogenicity: Updating of IARC monographs volumes 1-42. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Lyon. 29-33, 57.

IARC (2004) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 84, Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Lyon.

Ide C.W. and Bullough G.R. (1988) - Arsenic and old glass. *J Soc Occup Med*, **38**, 3, 85-88.

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. *Epidemiology*, **9**, 3, 290-294.

INRS (1992) - Fiche Toxicologique n° 192 - Arsenic et composés minéraux. Institut National de Recherche et de Sécurité. 1992. http://www.inrs.fr/index_fla.html.

INRS (2006) - Fiche toxicologique n° 192 - Arsenic et composés minéraux. Institut National de Recherche et de Sécurité.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

IPCS (2001) - Arsenic and arsenic compounds, Environmental Health Criteria n°224, World Health Organization, Geneva.

IUCLID (2000) - International Uniform Chemical Information Database. European Commission ISPRA. CD.

Jaghabir M.T., Abdelghani A.A. and Anderson A.C. (1988) - Oral and dermal toxicity of MSMA to New Zealand white rabbits, *Oryctolagus cuniculus*. *Bull Environ Contam Toxicol*, **40**, 1, 119-122.

Jaghabir M.T., Abdelghani A.A. and Anderson A.C. (1989) - Histopathological effects of monosodium methanearsonate (MSMA) on New Zealand white rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Bull Environ Contam Toxicol*, **42**, 2, 289-293.

Jarup L. and Pershagen G. (1991) - Arsenic exposure, smoking and lung cancer in smelter workers - a case-control study. *Am J Epidemiol*, **134**, 6, 545-551.

Jarup L., Pershagen G. and Wall S. (1989) - Cumulative arsenic exposure and lung cancer in smelter workers: a dose-response study. *Am J Ind Med*, **15**, 1, 31-41.

Jensen G.E. and Hansen M.L. (1998) - Occupational arsenic exposure and glycosylated haemoglobin. *Analyst*, **123**, 1, 77-80.

JOCE (1998) - Commission Directive 98/98/EC, 25th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

JOCE (2001). "Commission Directive 2001/59 /EC, 28th time Council directive 67/548EEC." *Official Journal of the European Communities*.

JOCE (2004) - Commission Directive 2004/73/EC, 29th time Council directive 67/548EEC. *Official Journal of the European Communities*.

Joye F., Marion F., Lazarovici S., Denisard P. and Rouch R. (1999) - Intoxication aiguë mortelle à l'arsenic. *J Eur Urgences*, **12**, 1, 17-20.

Juste C., Chassin P., Gomez A., Linères M. and Mocquot B. (1995) - Les micro-polluants métalliques dans les boues résiduelles de stations d'épuration urbaines. INRA - ADEME113-118.

Kabata-Pendias A. and Pendias H. (1992) - Trace elements in soils and plants, Arsenic, C R C Press. 2nd Ed, pp. 203-209

Kaise T., Watanabe S. and Itoh K. (1985) - The acute toxicity of arsenobetaine. *Chemosphere*, **14**, 1327-1332.

Kala S.V., Neely M.W., Kala G., Prater C.I., Atwood D.W., Rice J.S. and Lieberman M.W. (2000) - The MRP2/cMOAT transporter and arsenic-glutathione complex formation are required for biliary excretion of arsenic. *J Biol Chem*, **275**, 43, 33404-33408.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Kamijo Y., Soma K., Ansari Y. and Ohwada T. (1998) - Survival after massive arsenic poisoning self-treated by high fluid intake. *J Toxicol Clin Toxicol*, **36**, 27-29.

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 Control*, **15**, 5, 465-472.

Kelafant G.A., Kasarskis E.J. and Horstman S.W. (1993) - Arsenic poisoning in central Kentucky-a case report. *Am J Ind Med*, **24**, 723-726.

Kerkvliet N.I., Stepan L.B., Koller L.D. and Exon J.H. (1980) - Immunotoxicology studies of sodium arsenate-effects of exposure on tumor growth and cell-mediated tumor immunity. *J Environ Pathol Toxicol*, **4**, 5-6, 65-79.

Kersjes M.P., Maurer J.R. and Trestrail J.H. (1987) - An analysis of arsenic exposures referred to the Blodgett Regional Poison Center. *Vet Human Toxicol*, **29**, 75-78.

Kessel M., Liu S.X., Xu A., Santella R. and Hei T.K. (2002) - Arsenic induces oxidative DNA damage in mammalian cells. *Mol Cell Biochem*, **234-235**, 1-2, 301-308.

Kirk-Othmer (1978) - Arsenic. Encyclopedia of Chemical Technology. New-York, John Wiley and Sons. 3rd Ed., vol 3, pp. 243-266.

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., Hickey C. and Rossman T.G. (2007) - Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer. *Toxicol Appl Pharmacol*, **222**, 3, 289-297.

Knobeloch L.M., Zierold K.M. and Anderson H.A. (2006) - Association of arsenic-contaminated drinking-water with prevalence of skin cancer in Wisconsin's Fox River Valley. *J Health Popul Nutr*, **24**, 2, 206-213.

Ko Y.C. (1986) - A critical review of epidemiologic studies on Blackfoot disease. *Sangyo Ika Daigaku Zasshi*, **8**, 339-353.

Kuratsune M., Tokudome S., Shirakusa T., Yoshida M., Tokumitsu Y., Hayano T. and Seita M. (1974) - Occupational lung cancer among copper smelters. *Int J Cancer*, **13**, 552-558.

Kurtio 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.

Kusiak R.A., Springer J., Ritchie A.C. and Muller J. (1991) - Carcinoma of the lung in Ontario gold miners : possible aetiological factors. *Br J Ind Med*, **48**, 808-817.

Kyle R. and Pease G.L. (1965) - Hematologic aspects of arsenic intoxication. *N Engl J Med*, **273**, 18-23.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Labadie H., Stoessel P. and Callard P. (1990) - Hepatic venoocclusive disease and perisinusoidal fibrosis secondary to arsenic poisoning. *Gastroenterology*, **99**, 1140-1143.

Lagerkvist B., Linderholm H. and Nordberg G.F. (1986) - Vasospastic tendency and Raynaud's phenomenon in smelter workers exposed to arsenic. *Environ Res*, **39**, 2, 465-474.

Lagerkvist B.E., 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**, 5, 361-364.

Lai M.S., Hsueh Y.M., Chen C.J., Shyu M.P., Chen S.Y., Kuo T.L., Wu M.M. and Tai T.Y. (1994) - Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*, **139**, 5, 484-492.

Lamm S.H., Engel A., Kruse M.B., Feinleib M., Byrd D.M., Lai S. and Wilson R. (2004) - Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 U.S. counties and 30 years of observation. *J Occup Environ Med*, **46**, 3, 298-306.

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**, 7, 1077-1082.

Landau E.D., Thompson D.J. and Feldman R.G. (1977) - Selected noncarcinogenic effects of industrial exposure to inorganic arsenic. US Environmental Protection Agency. Washington. EPA 560/6-77-018.

Lander J.J., Stanley R.J., Summer H.W., Dee C., Boswell D.C. and Aach R.D. (1975) - Angiosarcoma of the liver associated with Fowler's solution (potassium arsenite). *Gastroenterology*, **68**, 1582-1586.

Le Quesne P.M. and McLeod J.G. (1977) - Peripheral neuropathy following a single exposure to arsenic. *J Neurol Sci*, **32**, 437-451.

Lee-Feldstein A. (1983) - Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst*, **70**, 4, 601-610.

Lee-Feldstein A. (1986) - Cumulative exposure to arsenic and its relationship to respiratory cancer among copper smelter employees. *J Occup Med*, **28**, 296-302.

Lee-Feldstein A. (1989) - A comparison of several measures of exposure to arsenic. Matched case-control study of copper smelter employees. *Am J Epidemiol*, **129**, 112-124.

Lerman B.B., Ali N. and Green D. (1980) - Megaloblastic, dyserythropoietic anemia following arsenic ingestion. *Ann Clin Lab Sci*, **10**, 6, 515-517.

Levin-Scherz J.K., Patrick J.D., Weber F.H. and Garabedian C., Jr. (1987) - Acute arsenic ingestion. *Ann Emerg Med*, **16**, 6, 702-704.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Lewis D.R., Southwick J.W., Ouellet-Hellstrom R., Rench J. and Calderon R.L. (1999) - Drinking water arsenic in Utah: A cohort mortality study. *Environ Health Perspect*, **107**, 5, 359-365.

Lide D.R. (1997) - Arsenic. Handbook of Chemistry and Physics. New York, CRC Press. 78th Ed.

Liebl B., Muckter H. and Doklea E. (1992) - Influence of organic and inorganic arsenicals on glucose uptake in MDCK cells. *Analyst*, **117**, 681-684.

Lima A.R., Curtis C., Hammermeister D.E., Markee T.P., C.E. N. and Brooke L.T. (1984) - Acute and chronic toxicities of arsenic (III) to fathead minnows, flagfish, daphnia and an amphipod. *Arch Environ Contam Toxicol*, **13**, 595-601.

Lin S., Del Razo L.M., Styblo M., Wang C., Cullen W.R. and Thomas D.J. (2001) - Arsenicals inhibit thioredoxin reductase in cultured rat hepatocytes. *Chem Res Toxicol*, **14**, 3, 305-311.

Little R.E., Kay G.N., Cavender J.B., Epstein A.E. and Plumb V.J. (1990) - Torsade de pointes and T-U wave alternans associated with arsenic poisoning. *Pacing Clin Electrophysiol*, **13**, 2, 164-170.

Liu J. and Waalkes M.P. (2008) - Liver is a target of arsenic carcinogenesis. *Toxicol Sci*, **105**, 1, 24-32.

Liu J., Zheng B., Aposhian H.V., Zhou Y., Chen M.L., Zhang A. and Waalkes M.P. (2002) - Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ Health Perspect*, **110**, 2, 119-122.

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**, S137-148.

Loffredo C.A., Aposhian H.V., Cebrian M.E., Yamauchi H. and Silbergeld E.K. (2003) - Variability in human metabolism of arsenic. *Environ Res*, **92**, 2, 85-91.

Lu F.J., Shih S.R., Liu T.M. and Shown S.H. (1990) - The effect of fluorescent humic substances existing in the well water of blackfoot disease endemic areas in Taiwan on prothrombin time and activated partial thromboplastin time *in vitro*. *Thromb Res*, **57**, 5, 747-753.

Lubin J.H., Moore L.E., Fraumeni J.F., Jr. and Cantor K.P. (2008) - Respiratory cancer and inhaled inorganic arsenic in copper smelters workers: a linear relationship with cumulative exposure that increases with concentration. *Environ Health Perspect*, **116**, 12, 1661-1665.

Lubin J.H., Pottern L.M., Blot W.J., Tokudome S., Stone B.J. and Fraumeni J.F.J. (1981) - Respiratory cancer among coppersmelter workers: recent mortality statistics. *J Occup Med*, **23**, 779-784.

Lubin J.H., Pottern L.M., Stone B.J. and Fraumeni J.F.J. (2000) - Respiratory cancer in a cohort of copper smelter workers : results for more than 50 years follow-up. *Am J Epidemiol*, **151**, 6, 554-565.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Luchtrath H. (1983) - The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine growers. Pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977. *J Cancer Res Clin Oncol*, **105**, 2, 173-182.

Lugo G., Cassady G. and Palmisano P. (1969) - Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Am J Dis Child*, **117**, 3, 328-330.

Lyon J.L. (1977) - Arsenical air pollution and lung cancer. *Lancet*, **2**, 869.

Mabuchi K., Lilienfeld A.M. and Snell L.M. (1979) - Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health*, **34**, 5, 312-320.

MacDorman M.F., Minino A.M., Strobino D.M. and Guyer B. (2002) - Annual summary of vital statistics-2001. *Pediatrics*, **110**, 6, 1037-52.

Mahata J., Basu A., Ghoshal S., Sarkar J.N., Roy A.K., Poddar G., Nandy A.K., Banerjee A., Ray K., Natarajan A.T., Nilsson R. and Giri A.K. (2003) - Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in individuals exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India. *Mutat Res*, **534**, 1-2, 133-143.

Mandal B.K., Ogra Y. and Suzuki K.T. (2001) - Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. *Chem Res Toxicol*, **14**, 4, 371-378.

Marsha D. and Ford (1998) - Arsenic. Toxicologic emergencies. Norwalk. L. R. Golfrank, N. E. Flomenbaum, N. A. Lewin, R. S. Weisman and M. A. Howland, vol Appleton-Century-Crofts, pp. 1261-12736

Martinez V., Creus A., Venegas W., Arroyo A., Beck J.P., Gebel T.W., Surralles J. and Marcos R. (2004) - Evaluation of micronucleus induction in a Chilean population environmentally exposed to arsenic. *Mutat Res*, **564**, 1, 65-74.

Mass M.J., Tennant A., Roop B.C., Cullen W.R., Styblo M., Thomas D.J. and Kligerman A.D. (2001) - Methylated trivalent arsenic species are genotoxic. *Chem Res Toxicol*, **14**, 4, 355-361.

Matanoski G., Landau E. and Elliott E. (1976) - Epidemiology Studies. Task I-Phase I. pilot study of cancer mortality near an arsenical pesticide plant in Baltimore. EPA. EPA-560/6-76-003.

Matanoski G.M., Landau E., Tonascia J., Lazar C., Elliott E.A., McEnroe W. and King K. (1981) - Cancer mortality in an industrial area of Baltimore. *Environ Res*, **25**, 1, 8-28.

Mazumder D.N., Chakraborty A.K. and Ghose A. (1988) - Chronic arsenic toxicity from drinking tubewell water in rural West Bengal. *Bull WHO*, **66**, 499-506.

Mazumder D.N., Haque R., Ghosh N., De B.K., Santra A., Chakraborty A.K. and Smith A.H. (1998) - Arsenic levels in drinking water and the prevalence of skin lesions in West Bengal, India. *Int J Epidemiol*, **27**, 871-877.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Mazumder D.N., Steinmaus C., Bhattacharya P., von Ehrenstein O.S., Ghosh N., Gotway M., Sil A., Balmes J.R., Haque R., Hira-Smith M.M. and Smith A.H. (2005) - Bronchiectasis in persons with skin lesions resulting from arsenic in drinking water. *Epidemiology*, **16**, 6, 760-765.

McCarty K.M., Chen Y.C., Quamruzzaman Q., Rahman M., Mahiuddin G., Hsueh Y.M., Su L., Smith T., Ryan L. and Christiani D.C. (2007) - Arsenic methylation, GSTT1, GSTM1, GSTP1 polymorphisms, and skin lesions. *Environ Health Perspect*, **115**, 3, 341-345.

Mc Kinney J.D. (1992) - Metabolism and disposition of inorganic arsenic in laboratory animals and human. *Environ Geochem Health*, **14**, 43-48.

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*, **6**, 4.

Menzel D.B., Ross M. and Oddo S.V. (1994) - A physiologically based pharmacokinetic model for ingested arsenic. *Environ Geochem Health*, **16**, 209-218.

Merck (1989) - Arsenic. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Merck and co. S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Heckelman and J. F. Kinneary, 11th Ed.

Merck (1996) - The Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals Rahway, N.J., USA, Merck and Co., Inc. 12th Ed.

Milton A.H., Hasan Z., Shahidullah S.M., Sharmin S., Jakariya M.D., Rahman M., Dear K. and Smith W. (2004) - Association between nutritional status and arsenicosis due to chronic arsenic exposure in Bangladesh. *Int J Environ Health Res*, **14**, 2, 99-108.

Milton A.H. and Rahman M. (2002) - Respiratory effects and arsenic contaminated well water in Bangladesh. *Int J Environ Health Res*, **12**, 2, 175-179.

Milton A.H., Smith W., Rahman B., Hasan Z., Kulsum U., Dear K., Rakibuddin M. and Ali A. (2005) - Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in bangladesh. *Epidemiology*, **16**, 1, 82-86.

Mitchell P. and Barr D. (1995) - The nature and significance of public exposure to arsenic: a review of its relevance to South West England. *Environ Geochem Health*, **17**, 57-82.

Mitra S.R., Mazumder D.N., Basu A., Block G., Haque R., Samanta S., Ghosh N., Smith M.M., von Ehrenstein O.S. and Smith A.H. (2004) - Nutritional factors and susceptibility to arsenic-caused skin lesions in West Bengal, India. *Environ Health Perspect*, **112**, 10, 1104-1109.

Mizuta N., Mizuta M. and Ito F. (1956) - An outbreak of acute arsenic poisoning caused by arsenic-contaminated soy-sauce (shoyu). *Bull Yamaguchi Med Sch*, **4**, 131-149.

Mohamed K.B. (1998) - Occupational contact dermatitis from arsenic in a tin-smelting factory. *Contact Dermatitis*, **38**, 4, 224-225.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Molénat N., Holeman M. and Pinel R. (2000) - L'arsenic, polluant de l'environnement : origines, distribution, biotransformations. *L'actualité chimique*, **6**, 12-23.

Moore D.F., O'Callaghan C.A., Berlyne G., Ogg C.S., Davies H.A., House I.M. and Henry J.A. (1994) - Acute arsenic poisoning: absence of polyneuropathy after treatment with 2,3-dimercaptopropanesulphonate (DMPS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **57**, 9, 1133-1135.

Moore L.E., Smith A.H., Hopenhayn-Rich C., Biggs M.L., Kalman D.A. and Smith M.T. (1997) - Micronuclei in exfoliated bladder cells among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, **6**, 1, 31-36.

Morris J.S., Schmid M., Newman S., Scheuer P.J. and Sherlock S. (1974) - Arsenic and noncirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology*, **66**, 1, 86-94.

Morton W., Starr G., Pohl D., Stoner J., Wagner S. and Weswig D. (1976) - Skin cancer and water arsenic in Lane County, Oregon. *Cancer*, **37**, 5, 2523-2532.

Morton W.E. and Caron G.A. (1989) - Encephalopathy: an uncommon manifestation of workplace arsenic poisoning? *Am J Ind Med*, **15**, 1, 1-5.

Mumford J.L., Wu K., Xia Y., Kwok R., Yang Z., Foster J. and Sanders W.E. (2007) - Chronic arsenic exposure and cardiac repolarization abnormalities with QT interval prolongation in a population-based study. *Environ Health Perspect*, **115**, 5, 690-694.

Mure K., Uddin A.N., Lopez L.C., Styblo M. and Rossman T.G. (2003) - Arsenite induces delayed mutagenesis and transformation in human osteosarcoma cells at extremely low concentrations. *Environ Mol Mutagen*, **41**, 322-331.

Murphy M.J., Lyon L.W. and Taylor J.W. (1981) - Subacute arsenic neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **44**, 10, 896-900.

Muzi G., Dell'omo M., Madeo G., Abbritti G. and Caroli S. (2001) - Arsenic poisoning caused by Indian ethnic remedies. *J Pediatr*, **139**, 1, 169.

Nakadaira H., Endoh K., Katagiri M. and Yamamoto M. (2002) - Elevated mortality from lung cancer associated with arsenic exposure for a limited duration. *J Occup Environ Med*, **44**, 3, 291-299.

Nagai N., Usui T. and Asahi A. (1956) - Comparison of biochemical findings and clinical pictures on subacute or chronic arsenic poisoning of infants due to arsenic containing powdered milk. NTIS n° PB-258710-T.

Nagymajtenyi L., Selypes A. and Berencsi G. (1985) - Chromosomal aberrations and fetotoxic effects of atmospheric arsenic exposure in mice. *J Appl Toxicol*, **5**, 2, 61-63.

NAS (1977) - Medical and biological effects of environmental pollutants - Arsenic. NAS (National Academy of Sciences). Washington, DC.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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 epidemiological evidence. *Environ Health Perspect*, **114**, 5, 641-648.

Nemec M.D., Holson J.F., Farr C.H. and Hood R.D. (1998) - Developmental toxicity assessment of arsenic acid in mice and rabbits. *Reprod Toxicol*, **12**, 6, 647-658.

Nesnow S., Roop B.C., Lambert G., Kadiiska M., Mason R.P., Cullen W.R. and Mass M.J. (2002) - DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol*, **15**, 12, 1627-1634.

Newman J.A., Archer V.E., Saccomanno G., Kuschner M., Auerbach O., Grondahl R.D. and Wilson J.C. (1976) - Histologic types of bronchogenic carcinoma among members of copper-mining and smelting communities. *Ann N Y Acad Sci*, **271**, 260-268.

Nichols J.W., Wedemeyer G.A., Mayer F.L., Dickhoff W.W., Gregory S.V., Yasutake W.T. and Smith S.D. (1984) - Effects of freshwater exposure to arsenic trioxide on the parr-smolt transformation of coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*). *Environ Toxicol Chem*, **3**, 143-149.

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**, 1, 47-50.

Nordenson I., Salmonsson S., Brun E. and Beckman G. (1979) - Chromosome aberrations in psoriatic patients treated with arsenic. *Hum Genet*, **48**, 1, 1-6.

Nordstrom S., Beckman L. and Nordenson I. (1979a) - 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.

Nordstrom S., Beckman L. and Nordenson I. (1979b) - Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VI. Congenital malformations. *Hereditas*, **90**, 2, 297-302.

North D.W. (1992) - Risk assessment for ingested inorganic arsenic. A review and status report. *Environ Geochem Health*, **14**, 59-62.

NRC (1999) - Arsenic in drinking water. Subcommittee on arsenic in drinking water, committee on toxicology, Board on environmental studies and toxicology commission on life science. U.S. National Research Council. Washington DC.

NRC (2001) - Arsenic in drinking water: 2001 update. U.S. National Research Council. Washington D.C.

NTP (1989) - National toxicology Programm - technical report series n° 345 - Toxicology and carcinogenesis studies of roxarsone (CAS n° 121-19-7) in F344/N rats and B6C3F mice (feed studies). US Departement of health and human services. Research Triangle Park.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

OEHHA (2002) - Unit Risk Factor and Oral slope factor for Arsenic. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <http://www.oehha.ca.gov/>

OEHHA (2003) - Inhalation and Oral reference exposure level for Arsenic. Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/.

OEHHA (2004) - Public Health Goals for chemicals in drinking water - arsenic. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency.

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen. 2nd Ed.

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva. 3rd Ed.

OMS IPCS (1981) - Environmental Health Criteria n° 18: Arsenic. World Health Organisation, International Programme on Chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

OMS IPCS (2001) - Environmental Health Criteria n° 224: Arsenic and Arsenic Compounds. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. <http://www.inchem.org/fullist.htm>.

Ott M.G., Holder B.B. and Gordon H.L. (1974) - Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health*, **29**, 5, 250-255.

Park M.J. and Currier M. (1991) - Arsenic exposures in Mississippi: A review of cases. *South Med*, **84**, 461-464.

Perry K., Bowler R.G. and Buckell H.M. (1948) - Studies in the indice of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic--II: clinical and environmental investigations. *Br J Ind Med*, **5**, 6-15.

Pershagen G., Elinder C.G. and Bolander A.M. (1977) - Mortality in a region surrounding an arsenic emitting plant. *Environ Healt Perspect*, **19**, 133-137.

Pesch B., Ranft U., Jakubis P., Nieuwenhuijsen M.J., Hergemoller A., Unfried K., Jakubis M., Miskovic P. and Keegan T. (2002) - Environmental arsenic exposure from a coal-burning power plant as a potential risk factor for nonmelanoma skin carcinoma: results from a case-control study in the district of Prievidza, Slovakia. *Am J Epidemiol*, **155**, 9, 798-809.

Peters R.A. (1955) - Present state of knowledge of biochemical lesions induced by trivalent arsenical poisoning. *Bull Johns Hopkins Hosp*, **87**, 1-20.

Petrack J.S., Ayala-Fierro F., Cullen W.R., Carter D.E. and Vasken Aposhian H. (2000) - Monomethylarsonous acid (MMA(III)) is more toxic than arsenite in Chang human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, **163**, 2, 203-207.

Philipp R., Hughes A.O., Robertson M.C. and Mitchell T.F. (1983) - Malignant melanoma incidence and association with arsenic. *Bristol Med Chir J.*, **98**, 368, 165-169.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Pi J., He Y., Bortner C., Huang J., Liu J., Zhou T., Qu W., North S.L., Kasprzak K.S., Diwan B.A., Chignell C.F. and Waalkes M.P. (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**, 1, 20-26.

Pinto S.S., Henderson V. and Enterline P.E. (1978) - Mortality experience of arsenic exposed workers. *Arch Environ Health*, **33**, 325-331.

Pinto S.S. and McGill C.M. (1953) - Arsenic trioxide exposure in industry. *Ind Med Surg*, **22**, 281-287.

Piontek M., Hengels K.J., Borchard F. and Strohmeyer G. (1989) - Noncirrhotic liver fibrosis after chronic arsenic poisoning. *Dtsch Med Wochenschr*, **114**, 43, 1653-1657.

Pitten F., Muller G., König P., Schmidt D., Thurow K. and Kramer A. (1999) - Risk assessment of a former base contaminated with organoarsenic-based agents: uptake of arsenic by terrestrial plants. *Sci Total Environ*, **226**, 237-245.

Poddar S., Mukherjee P., Talukder G. and Sharma A. (2000) - Dietary protection by iron against clastogenic effects of short-term exposure to arsenic in mice in vivo. *Food Chem Toxicol*, **38**, 8, 735-737.

Pomroy C., Charbonneau S.M. and McCullough R.S. (1980) - Human retention studies with ⁷⁴As. *Toxicol Appl Pharmacol*, **53**, 550-556.

Popper H., Thomas L.B., Telles N.C., Falk H. and Selikoff I.J. (1978) - Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride, thorotrast and arsenic. Comparison with cases of unknown etiology. *Am J Pathol*, **92**, 349-369.

Prager J.C. (1995) - Arsenic.Environmental contaminant Reference Databook, Van Nostrand Reinhold, vol 1, pp. 190-194

Prukop J.A. and Savage N.L. (1986) - Some effects of multiple, sublethal doses of monosodium methanearsonate (MSMA) herbicide on hematology, growth, and reproduction of laboratory mice. *Bull Environ Contam Toxicol*, **36**, 3, 337-341.

Rahman M. and Axelson O. (1995) - Diabetes mellitus and arsenic: a second look at case-control data from a Swedish copper smelter. *Occup Environ Med*, **52**, 773-774.

Rahman M., Tondel M., Ahmad S.A. and Axelson O. (1998) - Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol*, **148**, 2, 198-203.

Rahman M., Tondel M., Chowdhury I.A. and Axelson O. (1999) - Relations between exposure to arsenic, skin lesions, and glucosuria. *Occup Environ Med*, **56**, 4, 277-281.

Rahman A., Vahter M., Ekstrom E.C., Rahman M., Golam Mustafa A.H., 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*, **165**, 12, 1389-1396.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Rahman M., Vahter M., Sohel N., Yunus M., Wahed M.A., Streatfield P.K., Ekstrom 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 Perspect*, **114**, 12, 1847-1852.

Rahman M., Wingren G. and Axelson O. (1996) - Diabetes mellitus among Swedish art glass workers-an effect of arsenic exposure? *Scand J Work Environ Health*, **22**, 2, 146-149.

Raqib R., Ahmed S., Sultana R., Wagatsuma Y., Mondal D., Hoque A.M., Nermell B., Yunus M., Roy S., Persson L.A., Arifeen S.E., Moore S. and Vahter M. (2009) - Effects of in utero arsenic exposure on child immunity and morbidity in rural Bangladesh. *Toxicol Lett*, **185**, 3, 197-202.

Regelson W., Kim U., Ospina J. and Holland J.F. (1968) - Hemangioendothelial sarcoma of liver from chronic arsenic intoxication by Fowler's solution. *Cancer Res*, **21**, 514-522.

Rein K., Kawaguchi K. and Yamanaka K. (1995) - DNA strand breaks induced by dimethylarsenic acid a metabolite of inorganic arsenics are strongly enhanced by superoxide anion radicals. *Biol Pharm Bull*, **18**, 45-48.

Reish D.J. and LeMay J.A. (1991) - Toxicity and Bioconcentration of Metals and Organic Compounds by Polychaeta. *Ophelia (Suppl.)*, **5**, 653-660.

Rencher A.C., Carter M.W. and McKee D.W. (1977) - A retrospective epidemiological study of mortality at a large western copper smelter. *J Occup Med*, **19**, 11, 754-758.

RIVM (1999) - Environmental Risk Limits in the Netherlands. RIVM. 601640 001.

Roat J.W., Wald A., Mendelow H. and Pataki K.I. (1982) - Hepatic angiosarcoma associated with short term arsenic ingestion. *Am J Med*, **73**, 933-936.

Robson A.O. and Jelliffe A.M. (1963) - Medicinal arsenic poisoning and lung cancer. *Br Med J*, **2**, 207-209.

Rom W.N., Varley G., Lyon J.L. and Shoplow S. (1982) - Lung cancer mortality among residents living near the El Paso smelter. *Br J Ind Med*, **39**, 269-272.

Rosenberg H.G. (1974) - Systemic arterial disease and chronic arsenicism in infants. *Arch Pathol*, **97**, 6, 360-365.

Roth F. (1957) - The sequelae of chronic arsenic poisoning in Moselle vintners. *Gern Med Mon*, **2**, 172-175.

Saha K.C. and Poddar D. (1986) - Further studies on chronic arsenical dermatosis. *Indian J Dermatol*, **31**, 2-3, 29-33.

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.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Sandstrom A. and Wall S. (1993) - Cancer incidence among male salaried employee at a smelter y in northern Sweden. *Acta Oncol*, **32**, 9-14.

Schoof R.A. and Evans C. (1998) Use of background arsenic exposure data to assess health significance of exposures to arsenic in soil. *In: Toxicologist Abstracts of the 37th Annual Meeting*, Eds, 229.

Schoolmeeter W.L. and White D.R. (1980) - Arsenic poisoning. *South Med*, **73**, 198-208.

Schroeder H.A. and Mitchener M. (1971) - Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch Environ Health*, **23**, 2, 102-106.

Schuhmacher-Wolz U., Dieter H.H., Klein D. et Schneider K. (2009) - Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Critical Reviews in Toxicology*, **39**, 2, 271-298.

Schwartz E. (1922) - The so-called habituation to "arsenic": variation in the toxicity of arsenous oxide. *J Pharmacol*, **20**, 181-203.

Scotto J., Fears T.R., Kraemer K.H. and Fraumeni J.F.J. (1996) - Non melanoma skin cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention*. N.Y. Oxford, University Press. J. Schottenfeld and J. F. Fraumeni, pp. 1313-1330.

Shiobara Y., Ogra Y. and Suzuki K.T. (2001) - Animal species difference in the uptake of dimethylarsinous acid (DMA(III)) by red blood cells. *Chem Res Toxicol*, **14**, 10, 1446-1452.

Siewicki T.C. (1981) - Tissue retention of arsenic in rats fed with founder or cacodylic acid. *J Nutr*, **111**, 4, 602-609.

Sikorski E.E., McCay J.A. and White K.L. (1989) - Immunotoxicity of the semiconductor gallium arsenide in female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, **13**, 843-858.

Silver A.S. and Wainman P.L. (1952) - Chronic arsenic poisoning following use of an asthma remedy. *J Am Med Assoc*, **150**, 584-585.

Smith A.H., Ercumen A., Yuan Y. and Steinmaus C.M. (2009) - Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, **19**, 4, 343-348.

Smith A.H., Goycolea M., Haque R. and Biggs M.L. (1998) - Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of northern Chile due to arsenic in drinking water. *Amer J Epidemiol*, **147**, 660-669.

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 Perspect*, **114**, 8, 1293-1296.

Smith A.H., Lingas E.O. and Rahman M. (2000) - Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh : a public health emergency. *Bull World Health Emergency*, **78**, 9, 1093-1103.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Sobel W., Bond G.G., Baldwin C.L. and Ducommun D.J. (1988) - An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am J Ind Med*, **13**, 263-270.

Southwick J., Western A. and Beck M. (1981) - Community health associated with arsenic in drinking water in Millard county. Cincinnati. EPA/600/1-81-064.

Southwick J.W., Western A.E., Beck M.M., Whitley T., Isaacs R., Petajan J. and Hansen C.D. (1983) - An epidemiological study of arsenic in drinking water in Millard County, Utah. Arsenic: industrial, biomedical and environmental perspectives. New York, Van Nostrand Reinhold. W. H. Lederer and R. J. Fensterheim, p 210.

Spehar R.L., Fiandt J.T., Anderson R.L. and Defoe D.L. (1980) - Comparative Toxicity of Arsenic Compounds and Their Accumulation in Invertebrates and Fish. *Arch Environ Contam Toxicol*, **9**, 1, 53-63.

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 Perspect*, **113**, 9, 1153-1159.

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.

Stump D.G., Holson J.F., Fleeman T.L., Nemec M.D. and Farr C.H. (1999) - Comparative effects of single intraperitoneal or oral doses of sodium arsenate or arsenic trioxide during *in utero* development. *Teratology*, **60**, 5, 283-291.

Styblo M., Del Razo L.M., Vega L., Germolec D.R., LeCluyse E.L., Hamilton G.A., Reed W., Wang C., Cullen W.R. and Thomas D.J. (2000) - Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Arch Toxicol*, **74**, 6, 289-299.

Styblo M., Hughes M.F. and Thomas D.J. (1996) - Liberation and analysis of protein-bound arsenicals. *J Chromatogr B Biomed Appl*, **677**, 1, 161-166.

Styblo M., Serves S.V., Cullen W.R. and Thomas D.J. (1997) - Comparative inhibition of yeast glutathione reductase by arsenicals and arsenothiols. *Chem Res Toxicol*, **10**, 1, 27-33.

Styblo M. and Thomas D.J. (1997) - Binding of arsenicals to proteins in an *in vitro* methylation system. *Toxicol Appl Pharmacol*, **147**, 1, 1-8.

Szinicz L. and Forth W. (1988) - Effect of As₂O₃ on gluconeogenesis. *Arch Toxicol*, **61**, 444-449.

Szuler I.M., Williams C.N., Hindmarsh J.T. and Park-Dincsoy H. (1979) - Massive variceal hemorrhage secondary to presinusoidal portal hypertension due to arsenic poisoning. *Can Med Assoc J*, **120**, 2, 168-171

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Tabatabai M.A. (1977) - Effects of trace elements on urease activity in soils. *Soil Biol Biochem*, **9**, 9-13.

Tapio S. and Grosche B. (2006) - Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutat Res*, **612**, 3, 215-246.

Tay C.H. and Seah C.S. (1975) - Arsenic poisoning from anti-asthmatic herbal preparations. *Med J Aust*, **2**, 11, 424-428.

Taylor P.R., Qiao Y.L., Schatzkin A., Yao S.X., Lubin J., Mao B.L., Rao J.Y., McAdams M., Xuan X.Z. and Li J.Y. (1989) - Relation of arsenic exposure to lung cancer among tin miners in Yunnan Province, China. *Br J Ind Med*, **46**, 12, 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**, 6, 575-588.

Thomas D.J., Styblo M. and Lin S. (2001) - The cellular metabolism and systemic toxicity of arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, **176**, 127-144.

Thoresby P. and Thornton I. (1979) - Heavy metals and arsenic in soil, pasture herbage and barley in some mineralised areas in Britain: significance to animal and human health. *Trace Subst Environ Health*, **13**, 93-103..

Thursby G.B. and Steele R.L. (1984) - Toxicity of arsenite and arsenate to the marine macroalga *Champia parvula* (Rhodophyta). *Environ Toxicol Chem*, **3**, 391-397.

Tian D., Ma H., Feng Z., Xia Y., Le X.C., Ni Z., Allen J., Collins B., Schreinemachers D. and Mumford J.L. (2001) - Analyses of micronuclei in exfoliated epithelial cells from individuals chronically exposed to arsenic via drinking water in inner Mongolia, China. *J Toxicol Environ Health A*, **64**, 6, 473-484.

Tondel M., Rahman M., Magusson A., Chowdhury I.A., Faruquee M.H. and Ahmad S.A. (1999) - The relationship of arsenic levels in drinking water and the prevalence rate of skin lesions in Bangladesh. *Environ Health Perspect*, **107**, 727-729.

Tsai M.H., Chien R.N., Hsieh S.Y., Hung C.F., Chen T.C. and Sheen I.S. (1998) - Primary hepatic angiosarcoma: report of a case involving environmental arsenic exposure. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*, **21**, 4, 469-474.

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.

Tsai S.Y., Chou H.Y., The H.W., Chen C.M. and Chen C.J. (2003) - The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology*, **24**, 4-5, 747-753.

Tseng W.P. (1977) - Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect*, **19**, 109-119.

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

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Tseng C.H. (2008) - Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasis-hyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis*, **199**, 1, 12-18.

Tseng C.H. (2009) - A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*, **235**, 3, 338-350.

Tseng C.H., Chong C.K., Heng L.T., Tseng C.P. and Tai T.Y. (2000a) - The incidence of type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*, **50 Suppl 2**, S61-64.

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

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**, 3, 453-463.

Tseng C.H., Huang Y.K., Huang Y.L., Chung 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 Appl Pharmacol*, **206**, 3, 299-308.

Tseng C.H., Tai T.Y., Chong C.K., Tseng C.P., Lai M.S., Lin B.J., Chiou H.Y., Hsueh Y.M., Hsu K.H. and Chen C.J. (2000b) - 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., Tseng C.P., Chiou H.Y., Hsueh Y.M., Chong C.K. and Chen C.J. (2002) - Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicol Lett*, **133**, 1, 69-76.

Tsukamoto H., Parker H.R. and Gribble D.H. (1983) - Metabolism and renal handling of sodium arsenate in dogs. *Am J Vet Res*, **44**, 2331-2335.

Tsuruta D., Hamada T., Mochida K., Nakagawa K., Kobayashi H. and Ishii M. (1998) - Merkel cell carcinoma, Bowen's disease and chronic occupational arsenic poisoning. *Br J Dermatol*, **139**, 2, 291-294.

Uede K. and Furukawa F. (2003) - Skin manifestations in acute arsenic poisoning from the Wakayama curry-poisoning incident. *Br J Dermatol*, **149**, 4, 757-762.

Ullmann (1985) - Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH. 5th Ed, vol A3, pp. 113-149

US EPA (IRIS) (1993) - Arsenic - Reference dose for chronic oral exposure (RfD). <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>

US EPA (1996) - Soil Screening Guidance: technical background document - Office of Emergency and Remedial Response. U.S. Environmental Protection Agency. Washington. 9355.4-17A.n. <http://www.epa.gov/epahome/search.html>.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

US EPA (IRIS) (1998) - Monography inorganic arsenic - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. U. S. Environmental Protection Agency. Washington. 04/10/1998. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

Uthe J.F. and Reinke J. (1975) - Arsenate ion reduction in non living biological materials. *Environ Lett*, **10**, 83-88.

Vahter M. and Gustafsson B. (1980) - Biotransformation of arsenic in germfree and conventional mice. Proceedings of 3rd Ed. Symposium on trace elements. Arsenic, 7-11 july 1980, Jena, Abteilung Wissenschaftliche Publikationen der Friedrich-SQchiller-Universität, pp. 123-129

Vahter M. (1981) - Biotransformation of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in mice and rats. *Environ Res*, **25**, 286-293.

Vahter M. (1983) - Metabolism of arsenic in Fowler. Biological and Environmental effects of arsenic. N.Y., Elsevier. BA, pp. 171-198.

Valentine J.L., Reisbord L.S. and Kang H.K. (1985) Arsenic effects on population health histories. In: *Trace elements in man and animals - TEMA 5 Proceedings of the Fifth International Symposium on Trace Elements or Man and Animals*, Slough UK: Commonwealth Agricultural Bureau 289-294, C. F. Mills, I. Bremmer and J. K. Chesters Eds.

Valentine J.L., Shan-Yuan H. and Reisbord L.S. (1992) - Health response by questionnaire in arsenic-exposed populations. *J Clin Epidemiol*, **45**, 458-494.

Valenzuela O.L., Borja-Aburto V.H., Garcia-Vargas G.G., Cruz-Gonzalez M.B., Garcia-Montalvo E.A., Calderon-Aranda E.S. and Del Razo L.M. (2005) - Urinary trivalent methylated arsenic species in a population chronically exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect*, **113**, 3, 250-254.

Vallée B.L., Ulmer D.D. and Wacker W.E.C. (1960) - Arsenic toxicology and biochemistry. *AMA Arch Ind Health*, **21**, 132-151..

Vangronsveld J., Carleer R. and Clijsters H. (1994) - Transfer of metals and metalloids from soil to man through vegetables cultivated in polluted gardens : risk assessment and methods for immobilization of these elements in soils. *Proceedings*.

Vantroyen B., Heilier J.F., Meulemans A., Michels A., Buchet J.P., Vanderschueren S., Haufroid V. and Sabbe M. (2004) - Survival after a lethal dose of arsenic trioxide. *J Toxicol Clin Toxicol*, **42**, 6, 889-895.

Vega L., Styblo M., Patterson R., Cullen W., Wang C. and Germolec D. (2001) - Differential effects of trivalent and pentavalent arsenicals on cell proliferation and cytokine secretion in normal human epidermal keratinocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, **172**, 3, 225-232.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

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**, 5, 325-338.

Vocke R.W., Sears K.L., O'Toole J.J. and Wildman R.B. (1980) - Growth response of selected freshwater algae to trace elements and scrubber ash slurry generated by coal-fired power plants. *Water Res*, **14**, 141-150.

von Ehrenstein O.S., Guha Mazumder D.N., Hira-Smith M., Ghosh N., Yuan Y., Windham G., Ghosh A., Haque R., Lahiri S., Kalman D., Das S. and Smith A.H. (2006) - Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India. *Am J Epidemiol*, **163**, 7, 662-669.

von Ehrenstein O.S., Poddar S., Yuan Y., Mazumder D.G., Eskenazi B., Basu A., Hira-Smith M., Ghosh N., Lahiri S., Haque R., Ghosh A., Kalman D., Das S. and Smith A.H. (2007) - Children's intellectual function in relation to arsenic exposure. *Epidemiol*, **1**, 44-51

Waalkes M.P., Liu J., Ward J.M. and Diwan B.A. (2004a) - Animal models for arsenic carcinogenesis: inorganic arsenic is a transplacental carcinogen in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **198**, 3, 377-384.

Waalkes M.P., Liu J., Ward J.M. and Diwan B.A. (2004b) - Mechanisms underlying arsenic carcinogenesis: hypersensitivity of mice exposed to inorganic arsenic during gestation. *Toxicology*, **198**, 1-3, 31-38.

Waalkes M.P., Liu J., Ward J.M. and Diwan B.A. (2006a) - Enhanced urinary bladder and liver carcinogenesis in male CD1 mice exposed to transplacental inorganic arsenic and postnatal diethylstilbestrol or tamoxifen. *Toxicol Appl Pharmacol*, **215**, 3, 295-305.

Waalkes M.P., Liu J., Ward J.M., Powell D.A. and Diwan B.A. (2006b) - Urogenital carcinogenesis in female CD1 mice induced by in utero arsenic exposure is exacerbated by postnatal diethylstilbestrol treatment. *Cancer Res*, **66**, 3, 1337-1345.

Waalkes M.P., Ward J.M. and Diwan B.A. (2004c) - Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers. *Carcinogenesis*, **25**, 1, 133-141.

Waalkes M.P., Ward J.M., Liu J. and Diwan B.A. (2003) - Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, **186**, 1, 7-17.

Wade H.J. and Frazer E.S. (1953) - Toxipathic hepatitis due to Fowler's solution; A case treated with dimercaprol. *Lancet*, 269-271.

Wagner S.L., Maliner J.S., Morton W.E. and Braman R.S. (1979) - Skin cancer and arsenical intoxication from well water. *Arch Dermatol*, **115**, 10, 1205-1207.

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Wahlberg J.E. and Boman A. (1986) - Contact sensitivity to arsenical compounds. Clinical and experimental studies. *Derm Beruf Umwelt*, **34**, 1, 10-12.

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

Wang S.L., Chiou J.M., Chen C.J., Tseng C.H., Chou W.L., Wang C.C., Wu T.N. and Chang L.W. (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, 155-159.

Wang S.X., Wang Z.H., Cheng X.T., Li J., Sang Z.P., Zhang X.D., Han L.L., Qiao X.Y., Wu Z.M. and Wang Z.Q. (2007) - Arsenic and fluoride exposure in drinking water: children's IQ and growth in Shanyin county, Shanxi province, China. *Environ Health Perspect*, **115**, 4, 643-647.

Wasserman G.A., Liu X., Parvez F., Ahsan H., Factor-Litvak P., van Geen A., Slavkovich V., Lolocono N.J., Cheng Z., Hussain I., Momotaj H. and Graziano J.H. (2004) - Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environ Health Perspect*, **112**, 13, 1329-1333.

Watrous R.M. and McCaughey M.B. (1945) - Occupational exposure to arsenic-in the manufacture of arsphenamine and related compounds. *Ind Med*, **14**, 639-646.

Weiss G. (1986) - Arsenic. Hazardous Chemicals Data Book. Park Ridge New Jersey, Noyes Data Corporation. 2nd Ed.

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.

Westhoff D.D., Samaha R.J. and Barnes A. (1975) - Arsenic intoxication as a cause of megaloblastic anemia. *Blood*, **45**, 2, 241-246.

Wingren G. and Axelson O. (1993) - Epidemiologic studies of occupational cancer as related to complex mixtures of trace elements in the art glass industry. *Scand J Work Environ Health*, **19** Suppl 1, 95-100.

Wu M.M., Kuo T.L., Hwang Y.H. and Chen C.J. (1989) - Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol*, **130**, 6, 1123-1132.

Xu J. and Thornton I. (1985) - Arsenic in garden soils and vegetable crops in cornwall: implications to human health. *Environ Geochem Health*, **7**, 4, 131-133.

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

ARSENIC ET SES DERIVES INORGANIQUES

Yu H.S., Liao W.T. and Chai C.Y. (2006) - Arsenic carcinogenesis in the skin. *J Biomed Sci*, **13**, 5, 657-666.

Yu H.S., Sheu H.M., Ko S.S., Chiang L.C., Chien C.H., Lin S.M., Tserng B.R. and Chen C.S. (1984) - Studies on blackfoot disease and chronic arsenism in southern Taiwan: with special reference to skin lesions and fluorescent substances. *J Dermatol*, **11**, 4, 361-370.

Zaldivar R. (1974) - Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol*, **151**, 4, 384-400.

Zaldivar R. (1977) - Ecological investigations on arsenic dietary intake and endemic chronic poisoning in man: dose-response curve. *Zentralbl Bakteriol [Orig B]*, **164**, 5-6, 481-484.

Zaldivar R. and Guillier A. (1977) - Environmental and clinical investigations on endemic chronic arsenic poisoning in infants and children. *Zentralbl Bakteriol [Orig B]*, **165**, 2, 226-234.

Zaloga G.P., Deal J., Spurling T., Richter J. and Chernow B. (1985) - Case report : unusual manifestations of arsenic intoxication. *Am J Med Sci*, **289**, 210-214.

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

Zheng Y., Wu J., Ng J.C., Wang G. and Lian W. (2002) - The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett*, **133**, 1, 77-82.

Zierler S., Theodore M., Cohen A. and Rothman K.J. (1988) - Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int J Epidemiol*, **17**, 3, 589-594.

Zierold K.M., Knobeloch L. and Anderson H. (2004) - Prevalence of chronic diseases in adults exposed to arsenic-contaminated drinking water. *Am J Public Health*, **94**, 11, 1936-1937.