

RAPPORT D'ÉTUDE

18/12/2006

N°INERIS-DRC-06-66670/ETSC/BDo-06DR082.doc

Programme EAT - DRC - 26

**CHOIX DES VALEURS TOXICOLOGIQUES
DE RÉFÉRENCE (VTR)**

- ARSENIC-

INERIS

*maîtriser le risque |
pour un développement durable*

**CHOIX DES VALEURS TOXICOLOGIQUES DE
RÉFÉRENCE (VTR)**

- ARSENIC -

DRC/ETSC

Client : MEDD

Liste des personnes ayant participé à l'étude : B. DOORNAERT

	Rédaction	Vérification	Approbation
NOM	Blandine Doornaert	Frédéric Bois	Céline Boudet
Qualité	Ingénieur de l'unité ETSC	Délégué scientifique de la DRC	Responsable de l'unité ETSC
Visa			

RESUME

Ce rapport a pour objectif de conseiller un choix de valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour l'arsenic après une exposition chronique et ceci en fonction de la qualité scientifique de l'élaboration de chaque VTR. La méthode utilisée correspond à l'approche approfondie ou de 2^{ème} niveau décrite dans la publication de B.Doornaert et A.Pichard (2006) et à l'analyse critique approfondie détaillée dans le rapport intitulé 'Pratique INERIS de choix des valeurs toxicologiques de référence dans les évaluations de risques sanitaires' (www.ineris.fr).

Pour chaque type d'effet (à seuil et sans seuil) et pour chaque voie d'exposition (ingestion et inhalation), les VTR proposées par six organismes (OMS, ATSDR, US EPA, RIVM, Santé Canada et OEHHA) ont été recherchées et analysées de façon approfondie.

Les tableaux 1 et 2 présentent les VTR disponibles pour une exposition chronique en fonction de la voie d'exposition et en fonction du type d'effet (à seuil et sans seuil). Les VTR que l'INERIS conseille de retenir sont indiquées en gras et sont soulignées.

Tableau n°1 : VTR disponibles pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic. Les VTR retenues par l'INERIS sont soulignées et indiquées en gras.

Organismes	OMS	US EPA (RIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR à seuil	ND ¹	<u>*RfD = 3.10⁻⁴ mg/kg/j (1993)</u>	<u>*MRL = 3.10⁻⁴ mg/kg/j (2005)</u>	TDI = 1 µg/kg pc/j (2001)	ND ¹	<u>*REL = 3.10⁻⁴ mg/kg/j (2005)</u>
VTR sans seuil	Valeur guide provisoire (eau de boisson) = 0,01 mg/L pour un excès de risque de cancer de la peau de 6.10 ⁻⁴ (2004)	<u>*ERU_o = 1,5 (mg/kg/j)⁻¹ (1998)</u>	ND ¹	ND ¹	TD _{0,05} = 1,8.10 ⁻² mg/kg.pc/j (1992) ERU _o = 2,5 (mg/kg/j) ⁻¹ (2004)	<u>*ERU_o = 1,5 (mg/kg/j)⁻¹ (2005)</u>

ND¹: Non Disponible

* Les VTR indiquées en gras et soulignées sont celles que l'INERIS conseille de retenir

Tableau n°2 : VTR disponibles pour une exposition chronique par inhalation à l'arsenic. Les VTR retenues par l'INERIS sont soulignées et indiquées en gras.

Organismes	OMS	US EPA (IRIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR à seuil	ND ¹	ND ¹	ND ¹	TCA = 1 μg/m ³ (2001)	ND ¹	<u>*REL =</u> <u>3.10⁻⁵</u> <u>mg/m³</u> <u>(2005)</u>
VTR Sans seuil	Valeur guide = 1μg/m ³ pour un excès de risque pour le cancer de 1,5.10 ⁻³ (2000)	EUR _i = 4,3.10 ⁻³ (μg/m ³) ⁻¹ (1998)	ND ¹	ND ¹	TC _{0,05} = 7,8.10 ⁻³ mg/m ³ (1992) ERU _i = 6,4.10 ⁻³ (μg/m ³) ⁻¹ (2004)	<u>*EUR_i =</u> <u>3,3.10⁻³</u> <u>(μg/m³)⁻¹</u> <u>(2005)</u>

ND¹: Non disponible

* Les VTR indiquées en gras et soulignées sont celles que l'INERIS conseille de retenir

TABLE DES MATIERES

1. GLOSSAIRE	6
2. INTRODUCTION	7
3. ANALYSE DE LA QUALITÉ SCIENTIFIQUE DES VTR POUR L'ARSENIC ..	8
3.1 Présentation des VTR 'chroniques' disponibles dans la littérature.....	8
3.1.1 Exposition par voie orale	8
3.1.2 Exposition par inhalation.....	9
3.2 Présentation et analyse des études clés	9
3.2.1 Pour la voie orale	9
3.2.2 Pour l'inhalation.....	12
4. PRÉSENTATION ET ANALYSE DES JUSTIFICATIONS SCIENTIFIQUES AYANT PERMIS L'ÉLABORATION DES VTR CHRONIQUES POUR L'ARSENIC	22
4.1. Pour la voie orale.....	22
4.1.1 VTR avec seuil d'effet.....	22
4.1.2 VTR sans seuil d'effet (VTR pour les effets cancérogènes génotoxiques)	27
4.2 Par Inhalation.....	30
4.2.1 VTR avec seuil d'effet.....	30
4.2.2 VTR sans seuil d'effet (VTR pour les effets cancérogènes génotoxiques)	32
5. CONCLUSION	36
6. BIBLIOGRAPHIE	37

1. GLOSSAIRE

ATSDR	: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
ERU _i	: Excès de Risque Unitaire par inhalation. Etabli par l'US EPA et l'OMS.
ERU _o	: Excès de Risque Unitaire par voie orale. Etabli par l'US EPA et l'OMS.
IARC/CIRC	: International Agency for Research on Cancer / Centre International de la Recherche pour le Cancer
IRIS	: Integrated Risk Information System
LOAEC	: Lowest-Observed-Adverse-Effect Concentration
LOAEL	: Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
MRL	: Minimum Risk Level. Etabli par l'ATSDR.
NOAEL	: No-Observed-Adverse-Effect Level
OEHHA	: Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
REL	: Reference Exposure Levels. Etabli par l'OEHHA.
RfD	: Dose de Référence. Etablie par l'US EPA (IRIS).
RIVM	: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu' (National Institute of Public Health and Environment in Netherlands)
TC _{0,05}	: Tumorigenic Concentration 0,05 : c'est la concentration généralement dans l'air qui cause une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité due à des tumeurs. Etablie par Santé Canada.
TCA	: Tolerable Concentration in Air. Etablie par le RIVM.
TD _{0,05}	: Tumorigenic Dose 0,05 : c'est la dose totale qui induirait une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs ou de la mortalité attribuable à des tumeurs. Etablie par Santé Canada.
SMR	: Standardized Mortality Ratio
TDI	: Tolerable daily Intake. Etablie par le RIVM.
US EPA	: United States Environmental Protection Agency
VTR	: Valeur Toxicologique de Référence

2. INTRODUCTION

Pour une substance donnée, une voie et une durée d'exposition données et pour un type d'effet donné (effets à seuil et effets sans seuil) différentes valeurs toxicologiques de référence (VTR) peuvent être proposées par les organismes ou agences spécialisés établissant ces valeurs. Dans le cadre de l'évaluation des risques, un choix doit alors être réalisé parmi ces différentes VTR. Plusieurs organismes français tels que la DGS, l'InVS ou l'Afsset ont réfléchi aux différents critères permettant de faire un choix parmi ces VTR, mais à notre connaissance aucune méthodologie harmonisée de choix des VTR en fonction de la qualité scientifique de leur élaboration n'a été proposée au plan national. En conséquence, dans la plupart des cas, c'est la valeur la plus précautionneuse pour l'homme qui est retenue.

Ce document a pour objectif de conseiller le choix de VTR pour l'arsenic en fonction de la qualité scientifique de l'élaboration de ces valeurs. La méthodologie employée consiste à examiner la démarche de construction de chaque VTR disponible en analysant la qualité scientifique des études clés retenues pour la construction des VTR ainsi que celle du raisonnement scientifique mené par les organismes. Cette approche correspond à la méthode approfondie de choix de VTR décrite dans la publication de B. Doornaert et A. Pichard (2006). Ce rapport est une mise en application pour l'arsenic du travail décrit dans l'article de Doornaert et Pichard (2006) et dans le document intitulé 'Pratique INERIS de choix des valeurs toxicologiques de référence dans les évaluations de risques sanitaires' (www.ineris.fr).

Dans ce document, les VTR disponibles pour une exposition chronique à l'arsenic et établies par les six organismes suivants : OMS, US EPA (IRIS), ATSDR, RIVM, Santé Canada et OEHHA sont présentées dans un tableau en fonction de la voie d'exposition (orale et inhalation) et du type d'effet (à seuil et sans seuil). Les études clés retenues pour la construction de ces VTR sont décrites en mentionnant pour les études épidémiologiques : le type d'étude, le lieu de l'étude, le nombre de personnes exposées, la voie d'exposition, la durée et le niveau d'exposition, le groupe témoin, les symptômes observés, les résultats de l'étude et sa qualité scientifique. Pour les études expérimentales sont listés : l'espèce étudiée, le sexe et le nombre d'animaux par lot, la voie d'exposition, le temps et la fréquence d'exposition, les doses ou les concentrations d'exposition, le groupe témoin, le détail du protocole expérimental, les effets observés, la possibilité de déterminer un NOAEL et/ou un LOAEL et la qualité scientifique de l'étude. Les raisonnements scientifiques menés par les organismes sont présentés et leur qualité scientifique est analysée. Enfin, pour chaque VTR établie, un commentaire sur la qualité scientifique de son élaboration est réalisé et un choix de VTR est conseillé.

3. ANALYSE DE LA QUALITE SCIENTIFIQUE DES VTR POUR L'ARSENIC

3.1 PRESENTATION DES VTR 'CHRONIQUES' DISPONIBLES DANS LA LITTERATURE

3.1.1 EXPOSITION PAR VOIE ORALE

Tableau n°3 : VTR disponibles pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic.

Organismes	OMS	US EPA (RIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR à seuil	ND ¹	RfD = $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j (1993)	MRL = $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j (2005)	TDI = 1 µg/kg pc/j (2001)	ND ¹	REL = $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j (2005)
VTR sans seuil	Valeur guide provisoire (eau de boisson) = 0,01 mg/L pour un excès de risque de cancer de la peau de $6 \cdot 10^{-4}$ (2004)	ERU _o = 1,5 (mg/kg/j) ⁻¹ (1998)	ND ¹	ND ¹	TD _{0,05} = $1,8 \cdot 10^{-2}$ mg/kg.pc/j (1992) ERU _o = 2,5 (mg/kg/j) ⁻¹ (2004)	ERU _o = 1,5 (mg/kg/j) ⁻¹ (2005)

ND¹: Non Disponible

3.1.2 EXPOSITION PAR INHALATION

Tableau n°4 : VTR disponibles pour une exposition chronique par inhalation à l'arsenic.

Organismes	OMS	US EPA (IRIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR à seuil	ND ¹	ND ¹	ND ¹	TCA = 1 µg/m ³ (2001)	ND ¹	REL = 3.10 ⁻⁵ mg/m ³ (2005)
VTR Sans seuil	Valeur guide = 1µg/m ³ pour un excès de risque pour le cancer de 1,5.10 ⁻³ (2000)	EUR _i = 4,3.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹ (1998)	ND ¹	ND ¹	TC _{0,05} = 7,8.10 ⁻³ mg/m ³ (1992) ERU _i = 6,4.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹ (2004)	EUR _i = 3,3.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹ (2005)

ND¹: Non disponible

3.2 PRESENTATION ET ANALYSE DES ETUDES CLES

3.2.1 POUR LA VOIE ORALE

Quatre études clés ont été prises en compte : FAO / OMS, 1983, 1988 (pour les VTR à seuil) ; Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977 (aussi bien pour les VTR à seuil que pour les VTR sans seuil).

FAO / OMS, (1983, 1988)

Type d'étude : Les deux rapports du comité FAO / OMS font une revue de la littérature en mettant en avant les effets induits par l'arsenic et les concentrations qui sont à l'origine des symptômes chez l'homme. Cet état de l'art a permis ensuite à ce comité d'établir une TDI. Le rapport de 1988 est moins détaillé et fait souvent référence à celui de 1983.

Résumé du rapport de 1983 : Le comité FAO / OMS de 1983 présente rapidement les études épidémiologiques montrant chez l'homme un rapport entre l'ingestion de l'arsenic dans l'eau de boisson et des troubles toxicologiques. Le comité FAO / OMS cite les études de Tseng (Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977) mais également les études de Grantham et Jones, (1977), Cebrian *et al.*, (1983), Bergolio, (1964), Zaldivar *et al.*, (1981), Zaldivar et Guiller, (1977) et de Borgono *et al.*, (1977). Ces études traitent aussi bien des cancers de la peau (Tseng *et al.*, 1968 ; Tseng, 1977), du tube digestif, du tractus respiratoire (Arguello *et al.*, 1938 ; Bergolio, 1964) que des effets non cancérogènes (hyperkératose, toux, syndrome de Raynaud, diarrhée, pigmentation

anormale de la peau) (Bergolio, 1964 ; Borgono *et al.*, 1977 ; Tseng *et al.*, 1968 ; Tseng, 1977).

Après un examen des différentes doses d'arsenic pouvant induire des symptômes, le comité FAO / OMS a admis, sans indiquer si des études particulières ont été retenues parmi celles décrites ci-dessus, que des symptômes spécifiquement liés à l'arsenic apparaissent généralement pour une concentration supérieure à 1 mg d'arsenic présent dans 1 L d'eau. De plus, il précise qu'à une concentration de 0,1 mg/L, une toxicité liée à la présence d'arsenic pouvait être soupçonnée. La spéciation de l'arsenic présent dans l'eau n'est pas toujours bien identifiée dans les études, mais il semblerait que cet arsenic soit inorganique.

En admettant que la consommation d'eau moyenne soit de 1,5 L/j chez l'homme, le comité FAO / OMS a admis que l'arsenic pouvait être toxique à partir de 0,15 mg d'arsenic par jour, valeur calculée à partir de la concentration toxique d'arsenic dans l'eau de boisson de 0,1 mg/L. Le comité FAO / OMS ne prend pas en compte le taux d'arsenic apporté par la nourriture car selon lui la concentration d'arsenic apportée par la nourriture est négligeable par rapport à celle apportée par l'eau de boisson. En admettant que le poids moyen d'un homme est de 70 kg, une TDI provisoire de $2,1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j est alors proposée pour l'arsenic. Enfin, le comité FAO / OMS a indiqué que l'exposition à des concentrations inférieures à celle induisant des effets non cancérogènes, n'induisait pas de risque cancérogène.

Tseng *et al.*, (1968) et Tseng, (1977)

Ces deux études sont similaires. L'étude de 1977 apporte quelques informations supplémentaires, par rapport à celle de 1968, qui seront détaillées ci-après.

- **Type des 2 études** : Cas témoins.
- **Lieu** : Côte sud-ouest de Taiwan.
- **Nombre de personnes exposées** : 40 421 paysans (19 269 hommes et 21 152 femmes) provenant de 37 villages différents. La pyramide d'âge de la population examinée dans cette étude est en faveur des jeunes. Population de moins de 10 ans, 38 % d'hommes et 32 % de femmes, population entre 10 et 20 ans, 22 % d'hommes et 22 % de femmes, population entre 20 et 30 ans, 11 % d'hommes et 15 % de femmes, population entre 30 et 40 ans, 12 % d'hommes et 12 % de femmes, population entre 40 et 50 ans, 10 % d'hommes et 9 % de femmes, population entre 50 et 60 ans, 8 % d'hommes et 7 % de femmes, population entre 60 et 70 ans, 5 % d'hommes et 5 % de femmes.
- **Voie d'exposition** : Ingestion par l'eau de boisson. L'eau provient de puits artisanaux souvent contaminés par de l'arsenic ou de bas-fonds contenant des concentrations faibles voire très faibles d'arsenic.
- **Durée d'exposition** : Exposition des individus toute leur vie ou depuis leur arrivée dans les villages.
- **Niveaux d'exposition** : 114 puits ont été analysés (110 puits artisanaux et 4 bas-fonds). La concentration d'arsenic dans les puits artisanaux varie de 0,4 à 1,82 ppm et la concentration d'arsenic dans les bas-fonds est comprise entre 0,001 et 0,017 ppm. Quatre catégories d'exposition ont été définies, une exposition à des concentrations faibles d'arsenic (< 0,3 ppm), une exposition à des concentrations moyennes (0,3 - 0,6 ppm), une exposition à des concentrations fortes (> 0,6 ppm) et une exposition à des concentrations fluctuantes d'arsenic.

- **Groupe témoin** : Villageois ayant bu de l'eau provenant des bas-fonds ne contenant que très peu d'arsenic (0,001 - 0,017 ppm) et ne développant pas de symptôme.
- **Symptômes observés** : Cancers cutanés, hyperpigmentation, kératose et maladie des 'pieds noirs'.
- **Résultats obtenus dans l'étude de Tseng *et al.* (1968)** :
 - Cancer cutané** : Parmi les 40 421 personnes étudiées, 428 présentent un cancer cutané lié à l'ingestion d'arsenic. L'incidence de ces cancers augmente lorsque la concentration en arsenic dans l'eau de boisson est croissante. Le développement de cancer cutané est lié à l'âge et aucun individu de moins de 20 ans ne présente ce type de symptôme. Le taux de prévalence des cancers cutanés augmente avec l'âge, sauf chez les femmes âgées de plus de 69 ans, et est supérieur chez les hommes.
 - Hyperpigmentation** : 18,4 à 19,2 % des hommes présentent une hyperpigmentation, alors que 17,6 % des femmes sont atteintes. Une augmentation de l'incidence des hyperpigmentations est observée lorsque la concentration en arsenic dans l'eau de boisson augmente. Cette incidence augmente également avec l'âge de la population.
 - Kératose** : 7,1 à 7,5 % des hommes et 6,8 % des femmes sont atteints de kératoses. Le développement de kératoses est plus important quand la concentration en arsenic dans l'eau de boisson augmente.
 - Maladie des 'pieds noirs'** : 0,9 à 1,2 % des hommes et 0,7 % des femmes développent la maladie des 'pieds noirs'. La prévalence de cette maladie augmente avec des taux croissants d'arsenic. Après 39 ans, le taux de prévalence de cette maladie est supérieur chez l'homme. Enfin, ce taux augmente jusqu'à l'âge de 70 ans chez les hommes et jusqu'à 60 ans chez les femmes puis diminue.
- **Différence entre l'étude de Tseng *et al.*, (1968) et celle de Tseng, (1977)** : La même population est étudiée, mais les symptômes analysés dans l'étude de Tseng, 1977 sont uniquement les cancers cutanés et la maladie des 'pieds noirs'. Dans cette étude les effets induits par l'arsenic ont été examinés avec plus de minutie. Des études histopathologiques ont été réalisées chez 184 patients sur 303 ayant développé un cancer de la peau lié à l'arsenic. 1 108 patients atteints de la maladie des 'pieds noirs' furent examinés consciencieusement de 1958 à 1975. Contrairement à l'étude de 1968, le taux de mortalité a été recensé et la gravité de la maladie des 'pieds noirs' a été classée en fonction de la diminution des facultés des patients.
- **Résultats obtenus dans l'étude de Tseng, (1977)** : Pour une période de 10 ans, 528 individus sont décédés (47,7 %) dont 244 par cancers cutanés. Parmi les 40 421 individus examinés, 428 ont été atteints de cancers cutanés et 370 de maladies des 'pieds noirs'. Soixante et un patients présentaient à la fois des cancers cutanés et la maladie des 'pieds noirs' soit 1,5/1 000. Dans l'étude de 1977, il a été observé que la sévérité de la maladie des 'pieds noirs' était directement liée à la durée d'exposition. En 1956, dans certains villages, une nouvelle installation d'eau potable a été mise en place, une diminution du taux de prévalence des cancers cutanés et de la maladie des 'pieds noirs' a alors été observée dans ces villages.
- **Qualité des 2 études** :
 - Il manque des renseignements concernant la population étudiée (consommation de tabac, consommation d'eau et de nourriture, poids...). Dans cette étude, les biais de confusion ne sont donc pas pris en compte.

Le temps d'exposition est incertain et est extrêmement variable en fonction de la date d'arrivée de chaque individu dans le village. Peu de personnes ont été exposées toute leur vie.

Les concentrations d'arsenic, auxquelles sont exposés les individus, sont classées. Concentrations d'arsenic inférieures à 0,3 ppm, concentrations comprises entre 0,3 et 0,6 ppm, concentrations supérieures à 0,6 ppm et concentrations d'arsenic fluctuantes. Il n'est donc pas facile de se faire une idée sur la relation dose-réponse.

Une grande part de la population étudiée est jeune et les études ont montré que l'incidence des symptômes observés augmente avec l'âge de la population.

Les informations renseignent sur l'ensemble de la population témoin et non sur chaque individu pris séparément. De plus, le nombre d'individus témoins pris en compte n'est pas indiqué.

3.2.2 POUR L'INHALATION

Une étude expérimentale a été prise en compte comme étude clé pour l'élaboration d'une VTR à seuil, celle de Nagymajtényi *et al.*, 1985.

Dix études épidémiologiques ont été retenues comme études clés pour l'élaboration de plusieurs VTR sans seuil : Brown et Chu, (1983a, 1983b, 1983c) ; Enterline et Marsh, (1982), Enterline *et al.*, 1987 ; Higgins *et al.*, (1982, 1986) ; Jarup *et al.*, 1989 ; Lee-Feldstein, (1983) et Pinto *et al.*, 1977.

Etude expérimentale

Nagymajtényi *et al.*, 1985.

- Espèce étudiée : Souris femelles CFLP
- Sexe et nombre d'animaux par lot : 8 à 10
- Voie d'exposition : Exposition par inhalation d'aérosol de trioxyde d'arsenic (As_2O_3) (spray d'une solution aqueuse d' As_2O_3 dans des chambres d'inhalation).
- Temps et fréquence d'exposition : 4 heures par jour pendant 4 jours du 9^{ème} au 12^{ème} jour de gestation
- Doses ou concentrations d'expositions : 0 - 0,26 - 2,9 et 28,5 mg/m³ de As_2O_3 soit 0 - 0,2 - 2,2 et 21,6 mg/m³ d'arsenic. La mesure d'arsenic dans les chambres d'inhalation se réalise une fois par jour.
- Groupe témoin : le groupe témoin est exposé à de l'eau distillée vaporisée.
- Détail du protocole expérimental : Au 18^{ème} jour de gestation, les souris ont été tuées par une dose létale d'éther et les fœtus ont été récupérés. Les fœtus vivants et morts ont été dénombrés, tous les fœtus ont été pesés et examinés (observation du squelette (15 fœtus pour chaque groupe d'exposition), analyse des chromosomes du foie des fœtus (10 fœtus pour chaque groupe d'exposition)). Toutes les données ont été analysées statistiquement avec le test de Fisher, à l'exception du poids des fœtus qui a été analysé statistiquement par le test-t afin de comparer les différents groupes exposés au groupe contrôle.

- **Effet(s) observé(s) :** Pour les souris exposées à la plus forte concentration d'arsenic (21,6 mg/m³), le nombre de fœtus vivants a significativement diminué et une détérioration du développement fœtal a été notée principalement par l'observation d'un retard de croissance *in-utéro* chez un grand nombre de fœtus et par la présence de malformations osseuses. A cette concentration, une augmentation statistiquement significative de la fréquence des anomalies squelettiques a été constatée contrairement à ce qui a été observé aux autres concentrations (0,26 et à 2,2 mg/m³).

Le pourcentage de fœtus morts dans les groupes exposés à 0,26 et à 2,2 mg/m³ d'arsenic est respectivement de 4 et de 5 % comparé aux souris contrôles. La diminution moyenne du poids des fœtus est de 9,9 % pour les souris exposées à 2,2 mg/m³ d'arsenic et de 3,7 % pour les souris exposées à 0,26 mg/m³. Cette diminution du poids des fœtus est statistiquement significative, contrairement au nombre de fœtus présentant un retard de croissance *in-utéro*. La fréquence des malformations osseuses chez les fœtus est également augmentée pour le groupe exposé à 2,2 mg/m³ d'arsenic, mais cette augmentation n'est pas statistiquement significative.

L'arsenic augmente également de façon significative la fréquence des aberrations chromosomiques (échanges des chromatides sœurs et fragmentation chromosomiques), mais uniquement chez les fœtus issus des souris exposées à la plus forte concentration (21,6 mg/m³). Cette augmentation est non significative chez les fœtus issus des souris exposées aux deux autres concentrations (0,26 et à 2,2 mg/m³).

Conclusion : à 21,6 mg/m³ l'arsenic induit une réduction du nombre de fœtus vivants, une diminution du poids de ces fœtus, une augmentation des fœtus présentant un retard dans l'ostéogenèse ainsi qu'une augmentation de la fragmentation chromosomique et de la fréquence des échanges des chromatides sœurs. Ces effets sont statistiquement significatifs. Pour les autres concentrations testées (0,26 et à 2,2 mg/m³) seule la diminution moyenne du poids des fœtus est significative (diminution toutefois légère).

- **Possibilité de déterminer un NOAEL ou un LOAEL :**

NOAEL = 2,2 mg/m³ si on ne prend pas en compte la diminution du poids des fœtus comme effet critique. Cette diminution est statistiquement significative pour le groupe exposé à 2,2 mg/m³ d'arsenic (diminution de 9,9 % par rapport au contrôle) et également pour la concentration inférieure testée (0,26 mg/m³) (diminution de 3,7 % par rapport au contrôle). Seule la diminution du poids des fœtus est significative à ces deux concentrations.

Aucun NOAEL ne peut être déterminé pour la diminution du poids du fœtus car cet effet est observé dès la plus faible concentration testée.

LOAEL = 21,6 mg/m³ pour les effets sur la mort des fœtus, l'augmentation de la fréquence des malformations osseuses et pour les aberrations chromosomiques.

LOAEL = 0,2 mg/m³ uniquement pour les effets sur la diminution du poids des foetus.

Qualité de l'étude (BPL ou Klimisch) : la qualité de cette étude est moyenne. Elle est menée chez les souris alors que l'espèce généralement privilégiée dans les études de reprotoxicité est le lapin. De plus, la toxicité maternelle n'a pas été examinée.

Cotation de Klimisch : 2e

Etudes épidémiologiques

Brown et Chu, 1983a, 1983b, 1983c

La même étude a été rapportée dans ces trois articles.

- **Type de l'étude :** Analyses par des modèles pharmacocinétiques d'une étude cas témoins (Lee et Fraumeni, 1969) réalisée dans le milieu professionnel.
- **Lieu :** Fonderie de cuivre située dans le Montana.
- **Nombre de personnes étudiées :** 8 047 salariés blancs de sexe masculin dans l'étude de Lee et Fraumeni, (1969). En raison de l'absence de dossiers médicaux, seuls 8 014 salariés ont été pris en compte dans les études de Brown et Chu (1983 a, b et c).
- **Voie d'exposition :** Inhalation.
- **Durée d'exposition :** Variable. Elle dépend de la durée entre la date de l'embauche des salariés et la date de l'étude cas témoins.
- **Niveaux d'exposition :** 3 niveaux d'exposition au trioxyde d'arsenic ont été définis dans l'étude de Lee et Fraumeni, (1969). Une exposition à de faibles concentrations d'arsenic, une exposition à des concentrations moyennes et une exposition à de fortes concentrations.
- **Groupe témoin :** Le nombre attendu de cancers, sans aucune exposition à un agent toxique a été calculé pour chaque salarié à partir du taux de mortalité causé par un cancer respiratoire établi de 1940 à 1960 chez les Américains blancs de sexe masculin.
- **Symptômes observés :** Mortalité causée par les cancers respiratoires.
- **Méthode développée dans l'étude :** Des modèles mathématiques multi-étapes permettant d'évaluer le risque cancérigène ont été développés à partir des modèles proposés par Armitage et Doll, (1954), Whittemore, (1977) et Mantel et Stark, (1968). Ces modèles ont ensuite été appliqués aux résultats obtenus dans l'étude cas témoins de Lee et Fraumeni, (1969).

La probabilité de mourir d'un cancer respiratoire en fonction de l'âge des employés a été comparée au nombre de décès induits par cancers respiratoires chez les Américains blancs de sexe masculin. Et ceci en tenant compte de l'âge du salarié, de la durée d'exposition, du temps écoulé depuis la date d'embauche et des niveaux d'exposition au trioxyde d'arsenic.

- **Résultats obtenus** : L'utilisation des modèles décrits ci-dessus a permis de mettre en évidence que le risque de décès induits par cancers respiratoires augmente avec des concentrations croissantes d'arsenic, mais également avec l'âge auquel le salarié a été embauché donc l'âge à partir duquel il a été exposé et avec la durée de travail. Compte tenu de ces résultats, les auteurs concluent que l'arsenic agirait à des stades tardifs dans le développement du cancer.
- **Qualité de l'étude** : Les résultats obtenus dans les études de Brown et Chu peuvent être faussés par le manque d'informations fournies dans l'étude de Lee et Fraumeni, (1969). Les critiques pouvant être faites au sujet de cette dernière étude sont les suivantes :
 - aucune information sur l'exposition des employés à l'arsenic ou à d'autres substances, avant et après l'embauche des salariés dans la fonderie n'a été fournie,
 - la consommation de tabac de chaque employé n'est pas connue,
 - les salariés ont été exposés à d'autres polluants tels que le dioxyde de soufre. Les concentrations de dioxyde de soufre ont été mesurées à chaque site de travail et classées en 3 catégories, concentrations faibles, moyennes et élevées. D'après les auteurs de cette étude, il est alors difficile de prouver que l'arsenic soit le seul agent cancérogène.

De plus, dans leurs études, Brown et Chu indiquent que les concentrations en trioxyde d'arsenic sont classées en 3 catégories et donnent comme référence l'étude de Lee et Fraumeni, (1969). Dans cette étude, les auteurs indiquent que la concentration en arsenic dans les locaux a été classée en fonction de l'échelle suivante, faibles concentrations : 1 à 3, concentrations moyennes : 4 à 7 et concentrations élevées : 8 à 10 et donnent comme référence des données non publiées. Il est alors impossible de connaître la concentration exacte d'arsenic à laquelle ont été exposés les salariés.

Enterline et Marsh, (1982)

- **Type d'étude** : Cas témoins chez des salariés travaillant dans une fonderie de cuivre.
- **Lieu** : A Tacoma, état de Washington.
- **Nombre de personnes étudiées** : 2 802 salariés de 'race' blanche et de sexe masculin.
- **Voie d'exposition** : Inhalation.
- **Durée d'exposition** : Un an ou plus, pendant la période de 1940 à 1964.
- **Niveau d'exposition** : La concentration de trioxyde d'arsenic dans l'air autour et dans la fonderie a été mesurée ainsi que la concentration d'arsenic dans les urines des salariés. La concentration en arsenic dans les urines est divisée en 5 groupes : inférieure à 500 µg/L, entre 500 et 1 500 µg/L, entre 1 500 et 3 000 µg/L, entre 3 000 et 7 000 µg/L et supérieure ou égale à 7 000 µg/L d'arsenic.
- **Groupe témoin** : Hommes blancs de sexe masculin vivants dans l'état de Washington ou aux Etats-Unis.
- **Symptômes observés** : Mortalité induite par différentes maladies (cancers respiratoires, cancers digestifs, leucémies, tuberculoses, maladies cardiaques...).

- **Méthode développée dans l'étude** : Cette étude reprend les données d'une étude précédente (Enterline et Marsh, 1980) mais des données nouvelles ont été rajoutées : il est indiqué que les salariés qui se trouvaient dans des zones où la concentration en arsenic était importante, portaient des protections individuelles (vêtements et masques). La mesure de l'arsenic dans les urines des salariés a été réalisée ainsi que des calculs du SMR (Standardized Mortality Ratio) en fonction de la concentration en arsenic et de la durée d'exposition (durée de l'embauche et temps écoulé depuis la 1^{er} exposition). Le SMR est évalué en divisant le nombre de morts par cancers respiratoires observé dans la fonderie par le nombre attendu de morts par cancers respiratoires dans la population générale. Le nombre attendu de morts par cancers respiratoires dans la population générale est calculé à partir des données obtenues chez les hommes blancs de sexe masculin vivant dans l'état de Washington ou aux Etats-Unis.
- **Résultat de l'étude** : Une légère relation positive entre le degré d'exposition à l'arsenic et le nombre de cancers respiratoires a été observée.
- **Qualité de l'étude** : D'après les auteurs, les salariés ont été exposés à d'autres polluants tels que le dioxyde de soufre. Dans ce cas, selon eux, il est difficile de prouver que l'arsenic soit le seul agent cancérigène. Toutefois, certaines études ont montré l'effet de l'arsenic sur les cancers respiratoires en absence de dioxyde de soufre (Ott *et al.*, 1974 ; Mabuchi *et al.*, 1979). De plus, le dioxyde de soufre n'est pas classé par l'Union européenne ni par l'US EPA pour son caractère cancérigène et a été classé en groupe 3 par l'IARC / CIRC en 1987 (l'agent ne peut être classé pour sa cancérigénicité pour l'homme).

Enterline *et al.*, (1987)

- **Type d'étude** : Etude de cohorte et étude cas témoin incluse dans l'étude de cohorte.
- **Lieu** : Dans 8 fonderies de cuivre aux Etats-Unis.
- **Nombre de personnes étudiées** : 6 078 salariés de sexe masculin et de 'race' blanche qui ont travaillé au moins 3 ans entre le 1^{er} janvier 1946 et le 31 décembre 1976 dans une ou plusieurs fonderies parmi 8 fonderies de cuivre aux Etats Unis.
- **Voie d'exposition** : Inhalation.
- **Durée d'exposition** : Au minimum 3 ans.
- **Niveau d'exposition** : Moyenne de la concentration d'arsenic pour chacune des fonderies (6 sur 8) en mg/m³ : 12,9 ; 68,6 ; 12 ; 8,1 ; 7 et 7,5. Catégorie de concentration d'arsenic exprimée en fonction du temps d'exposition (µg/m³ année) pour l'ensemble de 6 fonderies : < 100 ; entre 100 et 249 ; entre 250 et 999 et 1 000 ou plus.
- **Groupe témoin** : 4 types de populations témoins ont été utilisés. L'ensemble de la population masculine blanche aux Etats-Unis, la population masculine blanche vivant dans les états où se trouvent les fonderies, la population masculine blanche des pays ou des groupes de pays où sont localisées des fonderies et un contrôle interne.
- **Symptômes observés** : Le taux de mortalité est observé ainsi que la cause de cette mortalité. Taux de mortalité pour tous les effets, pour l'ensemble des cancers et pour les cancers du poumon.
- **Méthode développée dans l'étude** : L'exposition à l'arsenic, mais également celle au dioxyde de soufre, aux poussières, au nickel, au cadmium et au plomb a été estimée à partir d'une enquête rétrospective d'hygiène industrielle.

La mortalité chez les salariés a été regardée du 1^{er} janvier 1949 au 31 décembre 1980. Les SMR (Standardized Mortality Ratio)(nombre de cas observés / nombre de cas attendus x 100) ont été calculés pour le taux de mortalité liée à tous les effets (de 1960 à 1980), pour le taux de mortalité liée aux cancers (de 1949 à 1980) et pour le taux de mortalité liée aux cancers du poumon (1949-1980) en prenant les 4 types de population témoins cités ci-dessus.

Une analyse de la mortalité due aux cancers du poumon en relation avec l'exposition individuelle à l'arsenic, exprimée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.année a été également réalisée pour 6 des 8 fonderies.

Une étude cas témoin incluse dans l'étude de cohorte a été réalisée afin d'analyser l'effet de la consommation du tabac sur la relation entre l'exposition à l'arsenic ou au dioxyde de soufre et le taux de mortalité pour cancers du poumon.

- **Résultat de l'étude :** Pour presque toutes les fonderies, les SMR (Standardized Mortality Ratio) calculés pour toutes causes de décès, pour tous les cancers et pour les cancers du poumon, en prenant des données contrôles de la population masculine blanche vivant aux Etats-Unis, de la population masculine blanche vivant dans certains états ou dans les pays où se trouvent des fonderies sont identiques ou très proches. A l'exception de certaines fonderies se trouvant dans des états particuliers, par exemple dans un état où la population Mormon est très importante.

L'ensemble des données montre une légère relation entre l'exposition à l'arsenic et le taux de mortalité due aux cancers du poumon. Cette relation est plus importante pour une des fonderies où l'apport de l'arsenic par la nourriture est élevé. Dans une des fonderies, le taux de mortalité par cancers est extrêmement faible, mais aucune explication n'a été trouvée par les auteurs.

De plus, en comparant au contrôle interne, une relation dose-réponse a été observée entre les cancers du poumon et l'exposition à l'arsenic et au dioxyde de soufre.

L'étude cas témoin incluse dans l'étude de cohorte, dans laquelle les données sur la consommation de tabac ont été intégrées avec les données concernant l'exposition à l'arsenic et au dioxyde de soufre, montre que seuls l'arsenic et la consommation de tabac sont des facteurs statistiquement significatifs. L'arsenic apparaît comme étant la 1^{ère} cause de cancer du poumon chez les salariés des fonderies après ajustement pour la consommation de tabac et l'exposition au dioxyde de soufre. Par contre, il n'est pas possible de rejeter le fait que l'arsenic, le dioxyde de soufre et la consommation de tabac ont un effet multiplicatif.

L'analyse de la mortalité due aux cancers du poumon en relation avec l'exposition individuelle à l'arsenic pour 6 fonderies montre que le risque de mortalité par cancers du poumon augmente en fonction de la concentration d'arsenic exprimée en $\mu\text{g}/\text{m}^3$.année. Les concentrations d'arsenic ont été moyennées pour l'ensemble des fonderies.

Cette étude met en avant la difficulté de trouver une population témoin pour le calcul du taux de mortalité attendu, le type de population témoin à prendre varie en fonction de la fonderie considérée et surtout du lieu où elle se trouve.

Cette étude montre que le fait qu'il manque des dossiers pour certains salariés peut modifier les résultats concernant la relation ente le taux de mortalité et l'exposition à l'arsenic, même si le nombre de dossiers manquants est faible.

- **Qualité de l'étude** : Cette étude a analysé des salariés provenant de 8 fonderies différentes se trouvant aux Etats-Unis. Pour ces raisons, de grandes différences ont été trouvées en fonction des fonderies. Par exemple, dans une des fonderies, le niveau d'exposition à l'arsenic était trop faible pour estimer l'exposition individuelle des salariés. L'exposition à l'arsenic ainsi que celle au dioxyde de soufre peut également varier beaucoup en fonction des fonderies et de la date de construction de ces fonderies. Ceci montre qu'il y a des spécificités en fonction des fonderies et également en fonction du lieu où elles se situent. Par contre, cette étude a pris en compte l'exposition des salariées au dioxyde de soufre, la consommation de tabac et l'âge des salariés. De plus, cette étude analyse de façon identique les données issues de 8 fonderies différentes.

Jarup et al., (1989)

- **Type d'étude** : Etude de cohorte.
- **Lieu** : Dans une fonderie située en Suède.
- **Nombre de personnes étudiées** : 3 916 salariés de sexe masculin incluant les salariés employés au moins 3 mois à partir de 1928 jusqu'à 1967.
- **Voie d'exposition** : Inhalation.
- **Durée d'exposition** : Dépend de la date à laquelle les employés ont été embauchés. Au minimum, 3 mois d'exposition à l'arsenic.
- **Niveau d'exposition** : Une matrice d'exposition à l'arsenic a été réalisée en fonction de la période d'exposition et du site de travail. Trois catégories sont données en fonction de la période d'exposition. Catégorie I : avant 1940, catégorie II : de 1940 à 1950 et catégorie III : après 1950. Les concentrations d'arsenic ont été données en mg.année/m³ et les différentes catégories sont les suivantes : < 0,25 ; de 0,25 à < 1 ; de 1 à < 5 ; de 5 à < 15 ; de 15 à < 50 ; de 50 à < 100 et de 100 à plus.

Une matrice du même ordre a été effectuée pour le dioxyde de soufre.

- **Groupe témoin** : Population vivant en Suède.
Symptômes observés : Taux de mortalité lié aux cancers du poumon et à d'autres maladies (cardiopathie ischémique et maladies cérébrovasculaires).
- **Méthode développée dans l'étude** : La relation entre l'exposition à l'arsenic et le taux de mortalité due aux cancers du poumon et à d'autres maladies (cardiopathie ischémique et maladies cérébrovasculaires) a été recherchée pour les salariés en calculant le SMR (Standardized Mortality Ratio) (nombre de cas observé / nombre de attendu). Le nombre de cas attendus a été calculé à partir des données issues de la population témoin.
- **Résultat de l'étude** : La relation entre l'exposition cumulative à l'arsenic et la mortalité liée aux cancers du poumon a été recherchée chez les salariés. Aucune relation dose-réponse n'est observée pour la plus faible dose d'arsenic (< 0,25 mg/m³.année).

La cohorte a été divisée en trois sous-cohortes : les salariés embauchés avant 1940, ceux embauchés entre 1940 et 1950 et ceux embauchés après 1950. Une relation dose-réponse positive entre la mortalité liée aux cancers du poumon et l'exposition à l'arsenic a été retrouvée dans les 3 catégories. Mais cette relation est statistiquement significative pour les salariés embauchés avant 1940.

L'intensité de l'exposition à l'arsenic joue un rôle plus important dans l'augmentation de la mortalité liée aux cancers du poumon que la durée de l'exposition.

Aucune relation n'a été constatée entre la cardiopathie ischémique, les maladies cérébrovasculaires et l'exposition à l'arsenic.

Cette étude a également montré que la consommation de tabac n'explique pas l'association trouvée entre l'exposition à l'arsenic et les cancers du poumon chez les salariés travaillant dans la fonderie. De plus, aucune association apparente entre l'exposition au dioxyde de soufre et la mortalité due aux cancers du poumon n'a été trouvée.

- **Qualité de l'étude** : L'étude semble de bonne qualité. Par contre, uniquement des fourchettes de concentration d'exposition à l'arsenic ont été données. Mais une relation dose-réponse peut être établie.

Lee-Feldstein, (1983)

- **Type d'étude** : Cas témoins chez des salariés travaillant dans une fonderie de cuivre. Cette étude reprend l'étude de Lee et Fraumeni, (1969) où la mortalité des salariés a été étudiée de 1938 à 1963.
- **Lieu** : Fonderie de cuivre située dans le Montana.
- **Nombre de personnes étudiées** : 8 047 salariés blancs de sexe masculin ayant été employés dans la fonderie de cuivre, 12 mois, au moins, avant le 31 décembre 1956.
- **Voie d'exposition** : Inhalation.
- **Durée d'exposition** : Dépend de la date à laquelle les employés ont été embauchés.
- **Niveau d'exposition** : La concentration de trioxyde d'arsenic présente dans les différents locaux a été classée par catégorie (concentration élevée, moyenne ou faible). Cette classification a été réalisée dans l'étude d'origine de Lee et Fraumeni, (1969).
- **Groupe témoin** : Population générale vivant dans le Montana.
- **Symptômes observés** : Mort des salariés induite par différentes maladies : la tuberculose, les cancers respiratoires, les maladies cardiaques et l'emphysème.
- **Méthode développée dans l'étude** : L'étude de Lee-Feldstein, (1983) reprend les données de mortalité fournies du 1^{er} janvier 1938 au 30 septembre 1963 par l'étude de Lee et Fraumeni, (1969) et la complète par les données de mortalité obtenues de 1964 au 30 septembre 1977. L'historique des salariés de 1964 à 1977 a également été étudié. Les salariés n'ayant pas été pris en compte lors de l'étude d'origine ont été inclus dans la nouvelle étude.

Dans l'étude de Lee-Feldstein de (1983), les salariés ont été divisés en 3 cohortes : cohorte I, salariés employés avant 1925 ; cohorte II, salariés employés de 1925 à 1947 et cohorte III, salariés employés de 1948 à 1955. Dans chaque cohorte les salariés ont été classés en fonction de la durée de l'embauche dans la fonderie.

- **Résultats de l'étude** : La mortalité observée chez les salariés de la fonderie est 3 fois plus importante que celle attendue dans la population générale de Montana (population témoin). La mortalité est plus souvent induite par des cancers respiratoires et des maladies cardiaques, mais également, à plus faible proportion, par des emphysèmes et des cirrhoses du foie. Dans la cohorte I, la mortalité induite par les cancers respiratoires est 5 fois plus importante que celle attendue dans la

population générale du Montana. Elle est de 1,5 à 2 fois plus importante dans les cohortes II et III. En présence de trioxyde d'arsenic, la mortalité induite par des cancers respiratoires dans la cohorte I est très importante (8 x plus importante que celle attendue dans la population générale) et est proportionnelle au niveau d'arsenic. Il en est de même pour l'exposition conjointe à l'arsenic et au dioxyde de soufre. Par contre, les poussières de ferromanganèse n'augmentent pas significativement la mortalité induite par des cancers respiratoires.

- La mortalité liée aux cancers respiratoires dans les cohortes II et III est également proportionnelle à la concentration d'arsenic et à l'association arsenic-dioxyde de soufre.
- **Qualité de l'étude** : Dans cette étude, les salariés ont été également exposés à du dioxyde de soufre, composé cité par les auteurs comme pouvant induire des cancers respiratoires. Les auteurs ont pris en compte cette exposition au dioxyde de soufre pour examiner la relation entre l'exposition à l'arsenic et le taux de mortalité due aux cancers du poumon. Toutefois, il est important de préciser que ni l'US EPA ni l'Union européenne n'a classé le dioxyde de soufre pour son caractère cancérigène. De plus, en 1992 l'IARC a classé cette substance en groupe 3 (l'agent ne peut être classé pour sa cancérigénicité pour l'homme).

Les concentrations exactes de trioxyde d'arsenic auxquelles ont été exposés les salariés ne sont pas connues, seuls des niveaux de concentrations ont été donnés. En effet, dans l'étude d'origine, celle de Lee et Fraumeni, (1969), les auteurs indiquent que les concentrations en arsenic dans les locaux ont été classées en fonction d'une échelle : faibles concentrations : 1 à 3 ; concentrations moyennes : 4 à 7 et concentrations élevées : 8 à 10 et donne comme référence des données non publiées. Ce type de classification a été également réalisé pour les niveaux d'exposition au dioxyde de soufre.

La consommation de tabac des salariés n'a pas été prise en compte.

Pinto *et al.*, (1977)

- **Type d'étude** : Etude de cohorte.
- **Lieu** : Fonderie de cuivre dans l'état de Washington.
- **Nombre de personnes étudiées** : 527 hommes de sexe masculin ayant plus de 65 ans en janvier 1973. Ces hommes étaient à la retraite avant le 1^{er} janvier 1973. Ces individus pris en compte comprend les hommes qui ont travaillé et qui étaient en vie le 1^{er} janvier 1949 ainsi que les hommes qui travaillaient à la fonderie avant le 1^{er} janvier 1973. Ces hommes ont tous été exposés à du trioxyde d'arsenic pendant leur travail et ont été suivis du 1^{er} janvier 1949 jusqu'en 1973.
- **Voie d'exposition** : Inhalation.
- **Durée d'exposition** : Pour les individus (525 hommes) dont un historique complet de leur vie professionnelle est disponible, la durée d'exposition moyenne est de 28 ans avec une fourchette comprise entre 7 et 54 ans.
- **Niveau d'exposition** : La quantité d'arsenic mesurée dans les urines pour chaque individu exposé a été utilisée pour calculer l'exposition à l'arsenic présent dans l'air. Vingt quatre salariés ont porté des équipements individuels pendant 5 jours consécutifs afin de mesurer leur exposition au trioxyde d'arsenic. Les urines ont été prélevées chez ces 24 salariés 2 jours avant la semaine de travail, chaque jour pendant la semaine de travail et 3 jours après la semaine de travail. Ceci a permis ensuite de déterminer une relation entre la concentration de trioxyde d'arsenic dans l'air et la quantité d'arsenic dans les urines.

La concentration moyenne d'exposition à l'arsenic est comprise entre 3 et 295 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et la moyenne globale est de 53 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'insuffisance des données historiques professionnelles n'a pas permis de déterminer la concentration à laquelle chaque individu a été exposé durant leur vie professionnelle. Par contre, un index d'exposition a été établi pour les 33 départements de la fonderie et ceci uniquement pour l'année 1973. Des mesures de l'air ont été faites durant les années 1930, 1940. Les données ont indiquées que l'exposition à l'arsenic pendant cette période était 5 à 10 fois plus élevée que l'exposition calculée en 1973. Les effets observés chez les salariés ne peuvent donc pas être corrélés aux concentrations trouvées en 1973. Mais on sait qu'ils ont été induits par des expositions à une concentration plus élevée que celle identifiée en 1973.

- **Groupe témoin** : Population masculine de l'état de Washington, du même âge que les salariés étudiés et vivant à la même période.
- **Symptômes observés** : Observation de la mortalité. Mortalité induite par toutes les causes, par l'ensemble des cancers, par les cancers digestifs, respiratoires et de la vessie, par les leucémies, par les maladies cardiaques et les maladies respiratoires.
- **Méthode développée dans l'étude** : Les certificats de décès ont été obtenus pour toutes les personnes décédées et la cause de leur mort a été identifiée par un médecin indépendant de l'étude. La mortalité pour les différents types d'effets indiqués ci-dessus a été recherchée. Pour chaque type d'effet, le nombre de morts observés chez les salariés et le nombre de morts attendus (calculé à partir de la population témoin) ont été calculés pour les personnes âgées de 65 ans et plus, ainsi que le SMR (Standardized Mortality Ratio).
- **Résultat de l'étude** : Les hommes ayant travaillé dans la fonderie et ayant été exposés à de l'arsenic inorganique présentent un taux de mortalité de 12,2 % supérieur à la population témoin. Cette augmentation est due principalement aux cancers du système respiratoire. Un excès de cancer du système digestif a été également observé chez les salariés. La consommation de tabac par les salariés étudiés a également été analysée. Des observations similaires ont été faites pour les anciens fumeurs et pour les non-fumeurs. Selon les auteurs, ce SMR élevé pour les cancers respiratoires ne semble donc pas être lié à la consommation de tabac.

L'étude de la mortalité due aux cancers respiratoires en fonction des différents index d'exposition et de la durée d'exposition à l'arsenic a montré que le taux de mortalité lié aux cancers respiratoires est plus élevé quand l'index d'exposition est plus important. La même remarque a été faite pour la durée d'exposition.

Les auteurs ont également montré que le taux de mortalité due aux cancers respiratoires diminue chez les salariés de l'étude avec l'augmentation de l'âge. Ces salariés ont été exposés professionnellement à de l'arsenic jusqu'à 65 ans, puis, à la retraite, cette exposition s'est arrêtée. D'après les auteurs de l'étude, ces résultats laisseraient penser que l'effet d'une exposition passée à l'arsenic tend à disparaître avec le temps, une fois que l'exposition a cessé. Ces observations indiquent également qu'il y aurait un seuil d'effet pour les effets cancérigènes induits par le trioxyde d'arsenic. Toutefois, il faut être très prudent avec ces interprétations.

- **Qualité de l'étude** : La concentration d'exposition au trioxyde d'arsenic n'est pas connue, seules des index d'exposition ont été indiqués. Les données ont montré que la mortalité due aux cancers respiratoires augmentait avec la concentration en arsenic, mais aucune donnée précise sur le taux de mortalité en fonction de la concentration en arsenic n'est indiquée. Il semble donc difficile à partir de cette étude de proposer une VTR. De plus, dans cette étude, les auteurs mentionnent que les salariés ont pu être exposés à d'autres substances que l'arsenic et ils n'ont pas étudié cette co-exposition.

Higgins *et al.*, (1982 et 1986)

Ces études n'ont pas été retrouvées.

4. PRESENTATION ET ANALYSE DES JUSTIFICATIONS SCIENTIFIQUES AYANT PERMIS L'ELABORATION DES VTR CHRONIQUES POUR L'ARSENIC

4.1. POUR LA VOIE ORALE

4.1.1 VTR AVEC SEUIL D'EFFET

Tableau n°5 : VTR disponibles pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic et pour les effets à seuil.

Organismes	OMS	US EPA (IRIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR et études clés	ND ¹	RfD = 3.10^{-4} mg/kg/j (1993) Tseng <i>et al.</i> , 1968 et Tseng, 1977	MRL = 3.10^{-4} mg/kg/j (2005) Tseng <i>et al.</i> , 1968 et Tseng, 1977	TDI = 10^{-3} mg/kg/j (2001) OMS, 1996 ; FAO/OMS, 1983, 1988	ND ¹	REL = 3.10^{-4} mg/kg/j (2005) Tseng <i>et al.</i> , 1968 et Tseng, 1977

ND¹ : Non Déterminé

- US EPA (IRIS)

⇒ L'US EPA (IRIS) a établi en 1993 une RfD de 3.10^{-4} mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic inorganique.

Cette valeur a été estimée à partir des deux études de Tseng (Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977) présentées ci-dessus. Les effets critiques retenus pour l'établissement de cette VTR sont l'hyperpigmentation, la kératose et la maladie des 'pieds noirs'.

Dans les études de Tseng, les individus ayant bu de l'eau provenant des bas-fonds, dont la concentration en arsenic est comprise entre 1 et 17 µg/L, ne présentaient aucun symptôme. La moyenne arithmétique de ces concentrations, soit 9 µg/L, a été retenue comme NOAEL par l'US EPA.

A partir de ce NOAEL_{eau de boisson}, un NOAEL_{total} pour l'ingestion a été calculé par l'US EPA comme indiqué ci-dessous en prenant en compte l'apport de l'arsenic par l'eau de boisson et par la nourriture.

$$\text{NOAEL}_{\text{total}} = [(\text{NOAEL}_{\text{eau de boisson}} \times \text{consommation d'eau journalière}) + (\text{apport de l'As dans la nourriture})] / \text{poids moyen d'un taiwanais}$$

NOAEL_{eau de boisson} : 0,009 mg/L

Consommation d'eau journalière : 4,5 L/j

Apport de l'arsenic (As) dans la nourriture : 0,002 mg/j

Poids moyen d'un taiwanais : 55 kg

$$\text{NOAEL}_{\text{total}} = [(0,009 \text{ mg/L} \times 4,5 \text{ L/j}) + 0,002 \text{ mg/j}] / 55 \text{ kg} = 0,0008 \text{ mg/kg/j}$$

D'après l'US EPA, les valeurs retenues pour la consommation d'eau journalière d'un paysan taiwanais, son poids moyen et l'apport de l'arsenic par la nourriture sont indiqués dans la publication de Albernathy *et al.* (1989).

Un NOAEL de 0,0008 mg/kg/j a ainsi été calculé.

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué au NOAEL de 0,8 µg/kg/j. Ce facteur tient compte à la fois du manque de données permettant d'exclure les effets de l'arsenic sur la reproduction et de l'incertitude concernant l'estimation du NOAEL qui ne tient peut-être pas compte des populations sensibles.

Calcul final de la VTR

$$\text{RfD} = 0,8 \text{ µg/kg/j} / 3 = 0,26 \text{ µg/kg/j (arrondi à } 3 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j)}$$

- ATSDR

⇒ L'ATSDR a établi en 2005 un MRL de $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic inorganique.

Cette valeur est identique à celle proposée par l'US EPA. Elle a été établie à partir des mêmes études clés (Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977) et pour les mêmes effets critiques (hyperpigmentation, kératose et maladie des 'pieds noirs').

Le même raisonnement et le même calcul que ceux réalisés par l'US EPA ont été suivis :

$$\text{NOAEL}_{\text{total}} = [(\text{NOAEL}_{\text{eau de boisson}} \times \text{consommation d'eau journalière}) + (\text{apport de l'As dans la nourriture})] / \text{poids moyen d'un taiwanais.}$$

NOAEL_{eau de boisson} : 0,009 mg/L

Consommation d'eau journalière : 4,5 L/j

Apport de l'As dans la nourriture : 0,002 mg/j

Poids moyen d'un taiwanais : 55 kg

$$\text{NOAEL}_{\text{total}} : [(0,009 \times 4,5 \text{ L/j}) + 0,002 \text{ mg/j}] / 55 = 0,0008 \text{ mg/kg/j}$$

Facteur d'incertitude : un facteur d'incertitude de 3 a été appliqué au NOAEL de 0,0008 mg/kg/j pour tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine.

Calcul final de la VTR

$$\text{MRL} = 0,0008 \text{ mg/kg/j} / 3 = 0,00026 \text{ mg/kg/j (arrondi à } 3 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j)}$$

Remarque de l'ATSDR : Selon l'ATSDR, le NOAEL de 0,0008 mg d'As/kg/j est surestimé car la majorité de la population étudiée dans les publications de Tseng est jeune (âgée de moins de 20 ans) et l'incidence des lésions cutanées augmente avec l'âge des individus.

De plus, selon l'ATSDR, la quantité d'arsenic ingérée par la nourriture est hautement incertaine. En effet, les données de Schoof *et al.* (1998), basées sur des analyses effectuées dans la nourriture collectée à Taiwan entre 1993 et 1995 ont montré que la quantité d'arsenic ingérée par la nourriture était comprise entre 15 et 211 µg/j, soit une moyenne de 61 µg/j. Cette valeur est 30 fois plus élevée que celle retenue par l'US EPA et l'ATSDR pour le calcul de la VTR.

- OEHHA

⇒ L'OEHHA propose un REL de 3.10^{-4} mg/kg/j pour une exposition chronique par inhalation (élaboration en 2000 et dernière validation en 2005).

Cette valeur est égale à la RfD et au MRL proposés respectivement par l'US EPA et l'ATSDR.

Facteur d'incertitude : un facteur 3 est appliqué pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-espèces).

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR établie par l'US EPA, l'ATSDR et l'OEHHA (VTR identiques) :

Les VTR proposées par ces 3 organismes sont identiques. Les mêmes études clés ont été retenues et le même raisonnement a été suivi.

Les remarques concernant ces VTR sont donc identiques et sont les suivantes :

Le NOAEL dans l'eau de boisson de 9 µg/L retenu par les trois 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 µg/L. En toute rigueur, si aucun effet (hyperpigmentation, kératose et maladie des 'pieds noirs') n'a été observé à ces concentrations, un NOAEL de 17 µg/L aurait du être retenu. Toutefois, ceci n'influence que très peu la valeur finale de la VTR, une valeur de $4,6.10^{-4}$ mg/Kg/j aurait été calculée au lieu de 3.10^{-4} mg/kg/j.

Des remarques peuvent être faites au sujet des études clés retenues (Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977). En effet, dans ces études, la population est jeune et l'incidence des lésions cutanées augmente avec l'âge des individus.

La consommation d'eau moyenne journalière par la population taiwanaise, le poids moyen de cette population et l'apport de l'arsenic par la nourriture n'ont pas été indiqués dans les études de Tseng. L'US EPA, l'ATSDR et l'OEHHA mentionnent que ces valeurs ont été estimées dans la publication d'Albernathy *et al.* (1989). Dans cette publication, le poids moyen d'un taiwanais a bien été établi à 55 kg et une analyse des différentes données obtenues à Taiwan a permis d'évaluer la consommation d'eau directe à 3,5 L/j et la consommation d'eau indirecte à 1 L/j, soit bien une consommation totale d'eau de 4,5 L/j. Par contre, dans la publication d'Albernathy *et al.* (1989), l'apport de l'arsenic par la nourriture n'est pas de 0,002 mg/j comme annoncé par l'US EPA, mais il a été considéré comme négligeable par Albernathy *et al.* (1989) car les valeurs sont très faibles et variables en fonction de la nourriture consommée.

De plus, l'ATSDR discute de la valeur de 0,002 mg/j et fait part des travaux de Schoof *et al.*, (1998) montrant que la quantité d'arsenic ingérée par la nourriture de 1993 à 1995 chez une population taiwanaise est comprise entre 15 et 211 µg/j (concentration moyenne de 61 µg/j, soit une valeur 30 fois plus élevée que celle retenue dans les scénarios d'exposition). La prise en compte de cette valeur moyenne de 61 µg/j pour l'apport de l'arsenic par la nourriture au lieu de la valeur de 2 µg/j retenue par les 3 organismes, conduit à une VTR de $1,8 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j au lieu de $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j.

Afin d'améliorer les VTR proposées par l'US EPA et l'ATSDR, une revue de la littérature devrait être réalisée pour estimer l'apport de l'arsenic par la nourriture pour la population taiwanaise étudiée dans les publications de Tseng ou à défaut chez la population taiwanaise vivant à la période.

-RIVM

⇒ Le RIVM, (2001) propose une TDI de 10^{-3} µg/kg/j pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic inorganique.

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 $2,1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j 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.

Le RIVM conseille d'appliquer à la TDI provisoire proposée par l'OMS en 1996, un facteur d'incertitude de 2 afin de prendre en compte les erreurs inévitables liées aux études épidémiologiques.

Calcul final de la VTR

$$TDI_{\text{provisoire}} (\text{OMS}, 1996) / 2 = 2,1 \text{ } \mu\text{g/kg/j} / 2 = TDI (\text{RIVM}) = 1 \text{ } \mu\text{g/kg/j}$$

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

La valeur établie par le RIVM est basée sur la TDI provisoire proposée par l'OMS en 1996. Or, dans son nouveau rapport de 2004, l'OMS ne propose plus de TDI pour l'arsenic. La seule valeur proposée est la valeur guide provisoire de 0,01 mg/L pour un excès de risque de cancers de la peau de $6 \cdot 10^{-4}$.

L'OMS n'indique pas les raisons pour lesquelles elle ne propose plus la TDI provisoire de $2,1 \text{ } \mu\text{g/kg/j}$, mais, il semblerait que cette valeur soit en révision. Dans ce cas, il est difficile de conseiller l'utilisation de la valeur proposée par le RIVM. De plus, la TDI provisoire de $2,1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg/j proposée par l'OMS en 1996 a été établie par le comité FAO/OMS en 1983 et en 1988 qui a admis que des symptômes liés à la présence d'arsenic dans l'eau pouvaient être soupçonnés à partir de la concentration d'arsenic de 0,1 mg/L et a considéré cette valeur comme un NOAEL. Cette valeur aurait dû être plutôt considérée comme un LOAEL. Par ailleurs, dans son rapport de 1983, le comité FAO / OMS cite des données dans lesquelles des signes attribuables à un empoisonnement à l'arsenic ont été constatés chez 29 % de la population ayant

consommé de l'eau contaminée par 0,05 à 0,1 mg/L d'arsenic (Grandham et Jones, 1977). Une valeur de 0,05 mg/L d'eau aurait dû alors être retenue comme LOAEL pour calculer une TDI pour l'arsenic. Enfin, les études sur lesquelles le comité FAO/OMS s'est basé pour annoncer que des symptômes liés à la présence d'arsenic peuvent être soupçonnés à partir de la concentration de 0,1 mg d'arsenic/L d'eau, ne sont pas indiquées.

PROPOSITIONS DE L'INERIS POUR LA VTR A SEUIL PAR VOIE ORALE

Parmi les deux VTR proposées pour les effets à seuil induits par l'arsenic par voie orale, l'INERIS conseille de retenir la VTR établie par l'US EPA (IRIS), l'ATSDR et l'OEHHA. Ces VTR sont identiques ($3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j), elles sont issues des mêmes études critiques et les raisonnements scientifiques qui ont été menés par les deux organismes sont similaires. La VTR proposée par le RIVM n'est pas retenue car elle est établie à partir d'une TDI provisoire qui a été proposée en 1996 par l'OMS et qui n'a pas été confirmée en 2004. De plus, comme il a été mentionné ci-dessus, le NOAEL retenu pour l'établissement de la TDI ne semble pas adapté.

Néanmoins, même si nous conseillons de retenir actuellement la VTR de $3 \cdot 10^{-4}$ mg/kg/j proposée par l'US EPA, l'ATSDR et l'OEHHA, il est possible que la valeur retenue comme apport de l'arsenic par la nourriture dans les scénarios d'exposition proposés par l'US EPA, l'ATSDR et l'OEHHA ne soit pas entièrement justifiée.

En effet, ces trois organismes indiquent que la valeur retenue est issue de l'article d'Albernathy *et al.*, (1989), alors que ces auteurs mentionnent que cette valeur est variable en fonction du type de nourriture et qu'ils la considèrent négligeable. De plus, les travaux de Schoof *et al.* (1998) ont abouti à des valeurs différentes, soit une quantité d'arsenic ingérée par la nourriture comprise entre 15 et 211 µg/j.

Une recherche supplémentaire permettant d'évaluer de façon plus fiable l'apport de l'arsenic dans la nourriture semble alors nécessaire. La valeur recherchée doit correspondre à l'apport de l'arsenic par la nourriture chez la population étudiée dans les publications de Tseng ou à défaut chez la population taiwanaise vivant à la même période. Le RIVM considère que le mécanisme d'action cancérigène de l'arsenic est non génotoxique et à seuil alors que l'US EPA, Santé Canada et l'OEHHA ont élaboré des VTR sans seuil (voir chapitres suivants). Il peut être également proposé de réaliser un état des connaissances sur le mécanisme d'action cancérigène de l'arsenic et de proposer des VTR pour les effets cancérigènes de l'arsenic en accord avec son mécanisme d'action. Ces travaux feront l'objet d'un second rapport sur l'arsenic.

4.1.2 VTR SANS SEUIL D'EFFET (VTR POUR LES EFFETS CANCEROGENES GENOTOXIQUES)

Tableau n°6 : VTR disponibles pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic et pour les effets sans seuil.

Organismes	OMS	US EPA (IRIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR	Valeur guide provisoire (eau de boisson) = 0,01 mg/L pour un excès de risque de cancers de la peau de 6.10^{-4} (2004)	ERU ₀ = 1,5 (mg/kg/j) ⁻¹ (1998) Tseng <i>et al.</i> , 1968 et Tseng, 1977	ND ¹	ND ¹	TD _{0,05} = $1,8.10^{-2}$ mg/kg.pc/j (1992) ERU ₀ = 2,5 (mg/kg/j) ⁻¹ (2004) Tseng <i>et al.</i> , 1968 et Tseng, 1977	ERU ₀ = 1,5 (mg/kg/j) ⁻¹ (2005) Tseng <i>et al.</i> , 1968 et Tseng, 1977

ND¹ : Non Déterminé

- OMS

⇒ L'OMS, (2004) recommande une valeur guide de 0,01 mg/L dans l'eau de boisson pour un excès de risque de cancers de la peau de 6.10^{-4} et pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic.

Attention, cette valeur n'est pas réellement une VTR.

Sur la base des incertitudes concernant l'évaluation des risques cancérogènes induits par l'arsenic et en tenant compte de la limite de détection de l'arsenic, comprise entre 1 et 10 µg/L, l'OMS a proposé une valeur guide provisoire de 0,01 mg/L (OMS, 2004) pour l'arsenic dans l'eau de boisson. En raison des incertitudes des données scientifiques disponibles et des limites techniques liées à la détection de l'arsenic dans l'eau, la valeur guide recommandée est provisoire.

L'OMS précise que les études concernant le mécanisme d'action cancérogène de l'arsenic sont controversées et de nombreuses incertitudes persistent. Certaines études montrent que les effets cancérogènes induits par l'arsenic sont des effets à seuil et d'autres études montrent que ces effets seraient sans seuil.

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de cette valeur :

La valeur guide provisoire de 0,01 mg/L proposée par l'OMS n'est pas élaborée à partir de critères sanitaires. De plus, l'OMS précise bien qu'il ne s'agit pas d'une valeur de protection, mais d'une valeur de gestion. Il est alors difficile de conseiller son utilisation dans une évaluation de risque.

- US EPA (IRIS)

⇒ L'US EPA, (1998) a établi un ERU_o de 1,5 (mg/kg/j)⁻¹ pour une exposition chronique par voie orale à l'arsenic.

Cette valeur a été établie à partir des deux études de Tseng (Tseng *et al.*, 1968, Tseng, 1977), études également retenues par l'US EPA (IRIS), l'ATSDR et l'OEHHA pour l'établissement des VTR à seuil par voie orale de l'arsenic. Les effets critiques pris en compte sont les cancers cutanés.

Afin de calculer la VTR pour des effets sans seuil induits par l'ingestion d'arsenic, l'US EPA a évalué, à partir des données des deux études de Tseng, le nombre de femmes et d'hommes pouvant développer un cancer après une exposition chronique à l'arsenic présent dans l'eau de boisson. Pour ce calcul, les données et les hypothèses suivantes ont été prises en compte :

- Il a été admis que, dans les deux études de Tseng, les personnes ont été exposées à l'arsenic de façon constante depuis leur naissance et que la consommation d'eau journalière était de 3,5 L/j pour les hommes et de 2 L/j pour les femmes.
- Il a été admis que le poids corporel moyen d'un taiwanais est de 55 kg et que celui d'un américain est de 70 kg. La consommation d'eau journalière dans la population américaine a été estimée à 2 L/j quel que soit le sexe.
- Enfin, il a été accepté que la probabilité de développer un cancer de la peau (cancers spontanés ou liés à l'exposition à l'arsenic) est identique chez les américains et chez les taiwanais.

Les doses d'arsenic indiquées dans les deux études de Tseng ont été converties en dose équivalente pour les hommes et les femmes américains en se basant sur la différence de poids corporel et de consommation d'eau. Un modèle multi-étapes a ensuite été utilisé pour prédire la prévalence de cancers cutanés en fonction de la dose d'arsenic ingérée dans l'eau de boisson et en fonction de l'âge de la population exposée.

Le risque cancérigène pour une personne de 70 kg, buvant 2 L d'eau/j est alors compris entre 10⁻³ et 2.10⁻³ pour une dose d'arsenic de 1 µg/kg/j. L'ERU_o de 1,5 (mg/kg/j)⁻¹ correspond à la valeur arithmétique de ces valeurs. Soit une dose limite de 66,6.10⁻³ µg/kg/j pour un risque de cancers de 10⁻⁶.

- OEHHA

⇒ L'OEHHA propose un ERU_o de 1,5 (mg/kg/j)⁻¹ pour une exposition par ingestion (2005).

Cet ERU_o est le même que celui proposé par l'US EPA (même études clés et même méthode d'élaboration).

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR proposée par l'US EPA et l'OEHHA :

La valeur correspondant à la consommation d'eau journalière chez la population taiwanaise prise en compte par l'US EPA et l'OEHHA n'est pas la même pour l'élaboration de la VTR pour les effets à seuil et pour les effets sans seuil. Ainsi, pour l'élaboration de la VTR pour les effets à seuil, les 2 organismes se sont basés sur la publication de Albernathy *et al.* (1989) et ont retenu la valeur de 4,5 L/j. Alors que pour l'établissement de la VTR pour les effets sans seuil, les valeurs retenues ont été

3,5 L/j pour l'homme et 2 L/j pour la femme sans aucune justification ni référence bibliographique. Cette différence entre les valeurs n'apparaît pas cohérente.

- Santé CANADA

⇒ Santé Canada, propose une $TD_{0,05}$ de $1,8 \cdot 10^{-2}$ mg/kg/j, soit un ERU_0 de $2,5$ (mg/kg/j)⁻¹ pour une exposition par voie orale à l'arsenic.

Cette valeur a été estimée pour une augmentation de 5 % de la prévalence des tumeurs cutanées. Elle a été calculée à partir des mêmes études clés que celles retenues par l'US EPA, soit les études de Tseng *et al.*, 1968 et Tseng, 1977. De plus, le même modèle que celui pris en compte par l'US EPA, avec l'âge en variable, a été utilisé. Une $TD_{0,05}$ a été calculée pour la femme et pour l'homme. Santé Canada a retenu la $TD_{0,05}$ calculée pour la femme qui apparaît être plus sensible que l'homme.

En 2004, Santé Canada a proposé un ERU_0 de $2,5$ (mg/kg/j)⁻¹.

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

En analysant les documents de Santé Canada, notamment celui de 1993, des contradictions entre le texte et le tableau de valeurs apparaissent. Ainsi, dans le texte, 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 $TD_{0,05}$ sont similaires chez la femme et chez l'homme car les deux éléments se compenseraient. Lorsque l'on regarde le tableau des valeurs, il apparaît que la femme est plus sensible que l'homme. La $TD_{0,05}$ dans l'eau de boisson est de 844 µg/L chez la femme et de 906 µg/L chez l'homme.

PROPOSITIONS DE L'INERIS POUR LA VTR SANS SEUIL PAR VOIE ORALE

Pour l'eau de boisson, l'OMS (2004) recommande comme valeur guide provisoire pour des cancers cutanés, la limite de détection de l'arsenic qui est de 0,01 mg/L. Cette valeur n'est pas réellement une VTR et n'est pas basée sur des critères sanitaires. Pour l'OMS, cette valeur est une valeur de gestion et non une valeur de protection. Il est donc conseillé de ne pas retenir cette valeur dans le cadre d'une évaluation de risque.

Pour l'ingestion totale, deux VTR ont été établies, un ERU_0 de $1,5$ (mg/kg/j)⁻¹ proposé par l'US EPA en 1998 et par l'OEHHA en 2005 et un ERU_0 de $2,5$ (mg/kg/j)⁻¹ calculée par Santé Canada en 1992 et en 2004.

Des contradictions apparaissant dans le document de Santé Canada (voir ci-dessus), il est conseillé de retenir l' ERU_0 recommandé par l'US EPA et l'OEHHA. Toutefois, la valeur établie par l'US EPA et par l'OEHHA devrait être recalculée en prenant en compte le même scénario d'exposition que celui pris en compte par l'US EPA pour le calcul de la VTR à seuil, soit une consommation d'eau de boisson de 4,5 L/j pour la population taiwanaise.

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.

4.2 PAR INHALATION

4.2.1 VTR AVEC SEUIL D'EFFET

Tableau n°7 : VTR disponibles pour une exposition chronique par inhalation à l'arsenic et pour les effets à seuil.

Organismes	OMS	US EPA (IRIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR	ND ¹	ND ¹	ND ¹	TCA : 1 µg/m ³ (2001) ATSDR, 1999	ND ¹	REL = 3.10 ⁻⁵ mg/m ³ (2005) <i>Nagymajtényi et al., 1985</i>

ND¹ : Non Déterminé

- RIVM

⇒ Le RIVM, 2001 a établi un TCA de 1 µg/m³ pour une exposition chronique par voie pulmonaire à l'arsenic inorganique.

Cette valeur a été établie à partir du LOAEC de 10 µg/m³ évalué pour les effets induits par l'arsenic trivalent. Ce LOAEC a été établi chez l'homme pour un cancer des poumons après une exposition par voie pulmonaire à l'arsenic trivalent (ATSDR, 1999). Le RIVM applique à cette valeur un facteur d'incertitude de 10 afin de tenir compte de la variabilité au sein de la population humaine.

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

Cette valeur est proposée aussi bien pour l'arsenic trivalent que pour l'arsenic pentavalent.

Attention, dans ce cas, contrairement à l'OMS, l'US EPA, Santé Canada et l'OEHHA, le RIVM a considéré que les effets cancérigènes induits par l'arsenic sont des effets à seuil. D'après cet organisme, cela implique que le mode d'action des effets cancérigènes induits par l'arsenic n'est pas génotoxique et passe par un mécanisme épigénétique.

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

En ce qui concerne l'établissement du LOAEC de 10 µg/m³ pour des cancers du poumon induits par une exposition par voie pulmonaire à l'arsenic trivalent, le RIVM ne cite que l'ATSDR, 1999 et ne mentionne pas l'étude source ayant permis d'établir cette valeur. De plus, nous n'avons pas retrouvé le LOAEC de 10 µg/m³ dans le rapport de l'ATSDR, 1999.

Le RIVM propose une VTR à seuil pour les effets cancérigènes de l'arsenic contrairement aux autres organismes. Cette proposition est donc à étudier en regardant de façon plus approfondie le mécanisme d'action de l'arsenic. Ceci sera fait dans un second rapport sur l'arsenic.

- OEHHA

⇒ L'OEHHA (élaboration en 2000 et dernière validation en 2005) a établi un REL de 3.10^{-5} mg/m³ pour une exposition chronique par voie pulmonaire à l'arsenic inorganique.

Cette valeur est issue d'une étude expérimentale chez des souris CFLP gestantes exposées à l'arsenic (As₂O₃) entre les jours 9 et 12 de gestation (4 h/j), à des concentrations de 0 - 0,26 - 2,9 ou 28,5 mg d'As₂O₃/m³ (0,2 - 2,2 ou 21,6 mg As/m³) (Nagymajtényi *et al.*, 1985). Un LOAEL de 0,2 mg d'As/m³ a été établi pour les effets tératogènes : diminution du poids foetal, retards de croissance intra-utérine et malformations osseuses. En ajustant à une exposition continue, la concentration de $3,3.10^{-2}$ mg d'As/m³ a été calculée (0,2 x 4 h/24 h).

Facteur d'incertitude : un facteur 10 00 est appliqué. Un facteur 10 pour l'utilisation d'un LOAEL, un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme (variabilité inter-espèces) et un facteur 10 pour la variabilité au sein de la population (variabilité intra-espèces).

$$\text{Calcul} : 3,3.10^{-2} \text{ mg/m}^3 \times 1/1000 = 3.10^{-5} \text{ mg/m}^3$$

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

L'étude clé retenue par l'OEHHA pour l'élaboration de la VTR est une étude de qualité moyenne (voir description de l'étude pages 12, 13, 14). Le LOAEL de 0,2 mg/m³ proposé par l'OEHHA est basé sur l'effet observé le plus sensible qui est la diminution du poids des foetus. Seule cette diminution est significative aux deux doses les plus faibles (0,2 et 2,2 mg/m³ - diminution respectivement de 3,7 et de 9,9%), les autres effets observés : retards de croissance intra-utérine, malformations osseuses et augmentation des aberrations chromosomiques sont uniquement significatifs à la concentration de 21,6 mg/m³.

Le choix de retenir la diminution du poids foetal (effet le plus sensible) comme effet critique pour établir le LOAEL peut être discuté car on ne connaît pas vraiment l'impact que peut avoir une diminution de 3,7 % du poids foetal chez une souris au 18^{ème} jour de gestation et si cette diminution peut avoir une signification biologique chez l'homme. L'OEHHA mentionne qu'une diminution du poids foetal de 3 % risque de ne pas être biologiquement significative si cette perte de poids est distribuée sur l'ensemble des foetus testés. En absence de certitude, l'OEHHA a décidé d'adopter une approche protectrice et considère que la réduction du poids du foetus chez l'animal peut avoir une signification biologique. Selon l'OEHHA la principale force de la VTR (REL) qu'il propose est qu'elle soit établie à partir d'un LOAEL qui est du même ordre de grandeur que deux autres LOAEL établis pour des effets néfastes différents. Ces LOAEL sont les suivants :

- 245 µg/m³ pour une diminution des défenses anti-bactériennes pulmonaires chez la souris (Aranyi *et al.*, 1985).
- 270 µg/m³ pour une diminution de la motilité des spermatozoïdes chez les rats (Kamil'dzhanov, 1982).

Selon l'OEHHA, les incertitudes de cette VTR résident dans le fait qu'aucune étude sur plusieurs espèces animales n'est disponible, qu'un LOAEL a été pris en compte et non un NOAEL et que dans l'étude retenue l'exposition est aiguë (4 jours) et non chronique. Cette VTR devrait donc être plutôt proposée pour une durée d'exposition aiguë que pour une durée d'exposition chronique.

PROPOSITIONS DE L'INERIS POUR LA VTR A SEUIL D'EFFET PAR INHALATION

Compte tenu du manque de transparence dans l'établissement de la TCA proposée par le RIVM, il a été décidé de ne pas retenir cette valeur. Par contre, il est proposé de faire dans un second temps une recherche sur le mode d'action cancérigène de l'arsenic afin de savoir si ce mécanisme serait plutôt à seuil ou sans seuil.

En l'état actuel, il est recommandé de retenir la VTR de 3.10^{-5} mg/m³ proposée par l'OEHHA. Mais, il apparaît important dans un deuxième temps de regarder de façon plus approfondie si la diminution de 3,7 à 9,9 % du poids des fœtus chez la souris a une signification et une conséquence biologique chez l'homme. Dans le cas contraire, un LOAEL de 21,6 mg/m³ pour les retards de croissance intra-utérine, les malformations osseuses et les aberrations chromosomiques, au lieu d'un LOAEL de 0,2 mg/m³ serait plus approprié. Enfin, il apparaîtrait plus justifié de proposer cette VTR pour une exposition aiguë et non pour une exposition chronique

Actuellement, en attendant des recherches plus approfondies qui pourraient peut être permettre d'établir de nouvelles VTR, il est proposé de retenir la VTR de 3.10^{-5} mg/m³ proposée par l'OEHHA.

4.2.2 VTR SANS SEUIL D'EFFET (VTR POUR LES EFFETS CANCEROGENES GENOTOXIQUES)

Tableau n°8 : VTR disponibles pour une exposition chronique par inhalation à l'arsenic et pour les effets sans seuil.

Organismes	OMS	US EPA (IRIS)	ATSDR	RIVM	Santé Canada	OEHHA
VTR	Valeur guide : 1 µg/m ³ pour un excès de risque de cancer du poumon de 1,5.10 ⁻³ (2000)	EUR _i : 4,3.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹ (1998) Brown et Chu, 1983 a, b, c ; Enterline et Marsh, 1982 ; Higgins <i>et al.</i> , 1982 ; Lee- Feldtein, (1983)	ND ¹		TC _{0,05} : 7,8.10 ⁻³ mg/m ³ (1992) ERU _i = 6,4.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹ (2004) Higgins <i>et al.</i> , 1986 ; Enterline <i>et al.</i> , 1987 ; Jarup <i>et al.</i> , 1989	EUR _i = 3,3.10 ⁻³ (µg/m ³) ⁻¹ (2005) Enterline <i>et al.</i> , 1987 ; Higgins <i>et al.</i> , 1985 et Lee- feldstein, 1986

¹ND : Non Déterminé

- OMS

⇒ L'OMS a établi une valeur guide de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour un excès de risque de cancer du poumon de $1,5 \cdot 10^{-3}$ pour une exposition chronique par voie pulmonaire à l'arsenic.

Attention, il est important de préciser que cette valeur n'est pas réellement une VTR. Dans son rapport de 2000, l'OMS indique que les ERU_i qui ont été estimés pour l'arsenic ont été calculés à partir d'études dans lesquelles des salariés suédois (Jarup *et al.*, 1989) ou des salariés américains ont été exposés (Pinto *et al.*, 1977 et Lee-Feldstein, 1983).

L'OMS estime que pour une concentration de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ d'arsenic dans l'air, l'excès de risque de cancers du poumon est de $1,5 \cdot 10^{-3}$. Les explications concernant l'établissement de cette valeur guide ne sont pas présentées dans le rapport de l'OMS.

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

Aucune information concernant le mode de construction de cette valeur guide (modèle utilisé, scénario d'exposition prise en compte,...) n'a été fournie par l'OMS. Il est donc impossible de se prononcer sur la qualité scientifique de l'élaboration de cette valeur.

- US EPA

⇒ L'US EPA a établi en 1998 un ERU_i de $4,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition chronique par voie pulmonaire à l'arsenic.

Cet excès de risque unitaire par inhalation a été établi pour des cancers respiratoires à partir des six études indiquées ci-dessous et en utilisant un modèle linéaire de risque absolu :

Brown et Chu, (1983 a, b, c)

Enterline et Marsh, (1982)

Higgins *et al.*, (1982)

Lee-Feldstein, (1983)

Dans ces études, les salariés ont été exposés dans deux fonderies différentes. Pour chaque fonderie, une moyenne géométrique des excès de risque unitaire obtenus par chaque étude a été réalisée. La valeur finale de l'excès de risque unitaire proposée par l'US EPA est la moyenne géométrique des excès de risque unitaire obtenus dans les 2 fonderies. Le tableau n° 9 ci-après présente chaque ERU_i calculé à partir des études critiques, la moyenne géométrique des ERU_i calculés pour les deux fonderies et l'ERU_i final.

Tableau n°9 : ERU_i calculés pour l'arsenic en fonction des études retenues et de la localisation des fonderies.

Lieu de l'exposition	Etudes Critiques	Excès de risque unitaire (µg/m ³) ⁻¹	Moyenne géométrique des excès de risque unitaire (µg/m ³) ⁻¹	Excès de risque unitaire final accepté (µg/m ³) ⁻¹
Fonderie Anaconda	Brown et Chu, 1983 a, b, c Lee-Feldstein, 1983 Higgins <i>et al</i> , 1982	1,25.10 ⁻³ 2,80.10 ⁻³ 4,90.10 ⁻³	2,56.10 ⁻³	4,29.10 ⁻³
Fonderie Asarco	Enterline et Marsh, 1982	6,81.10 ⁻³ 7,6.10 ⁻³	7,19.10 ⁻³	4,29.10 ⁻³

Afin d'établir l'ERU_i de 4,3.10⁻³ (µg/m³)⁻¹ proposé par l'US EPA, il a été admis que l'augmentation de la mortalité induite par des cancers respiratoires est fonction uniquement de l'accumulation des expositions à l'arsenic. Cet ERU_i a été établi pour des concentrations d'arsenic dans l'air inférieures à 2 mg/m³.

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

L'ERU_i de 4,3.10⁻³ (µg/m³)⁻¹ proposé par l'US EPA (IRIS) en 1998 a été établi à partir de nombreuses données provenant de six publications différentes. Un modèle mathématique unique a été utilisé pour le calcul des ERU_i intermédiaires. Cependant, il est difficile de savoir comment des excès de risque unitaires ont pu être estimés à partir des études de Brown et Chu, (1983) et de Lee-Feldstein, (1983) alors que seuls des niveaux de concentrations d'arsenic dans les locaux ont été indiqués dans ces études : niveaux élevés, moyens et faibles. L'US EPA avait peut être des renseignements supplémentaires concernant ces études que nous n'avons pas obtenus.

- Santé CANADA

⇒ Santé Canada, propose une TC_{0,05} de 7,8.10⁻³ mg/m³ (ERU_i de 6,1.10⁻³ (µg/m³)⁻¹) pour une exposition chronique par voie pulmonaire à l'arsenic en 1992.

Cette valeur correspond à la concentration qui induit une augmentation de 5 % de la prévalence des tumeurs respiratoires.

Elle 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 %. Cette valeur est de 7,8.10⁻³ mg/m³.

En 2004, Santé Canada a proposé un ERU_i de 6,1.10⁻³ (µg/m³)⁻¹ pour l'arsenic.

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

La méthode d'élaboration de la VTR proposée par Santé Canada n'est pas très détaillée et certains éléments sont manquants comme le modèle mathématique utilisé pour le calcul de la $TC_{0,05}$.

- OEHHA

⇒ L'OEHHA a établi en 2005 un ERU_i de $3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ pour une exposition chronique par voie pulmonaire à l'arsenic.

Afin d'établir cette valeur, trois études épidémiologiques portant sur la mortalité par cancers du poumon chez des travailleurs exposés à l'arsenic (Enterline *et al.*, 1987 ; Higgins *et al.*, 1985 et Lee-feldstein, 1986) ont été prises en compte. 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 de 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 de 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 $3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ a été ainsi recommandé par l'OEHHA.

Commentaires de l'INERIS sur la qualité scientifique de l'élaboration de la VTR :

Cette valeur a été établie à partir d'une seule étude, celle de Enterline *et al.*, 1987 qui a pris en compte les données issues de 8 fonderies différentes localisées aux Etats-Unis. Ceci a permis d'obtenir des renseignements sur un grand nombre de personnes (cohorte de 6 078 individus) qui ont pu être analysés de la même façon. Plusieurs données issues de différentes études ont été intégrées dans le modèle mathématique prise en compte et l'étude, celle de Enterline *et al.*, 1987, donnant une estimation la plus vraisemblable a été retenue pour établir la VTR. Lors de la construction de la VTR l'OEHHA a réalisé un ajustement en fonction de la consommation de tabac, ce qui n'a pas été fait par l'US EPA. De plus, une mesure quantitative de l'exposition a été réalisée.

PROPOSITIONS DE L'INERIS POUR LA VTR SANS SEUIL D'EFFET PAR INHALATION

La méthode de construction utilisée par Santé Canada pour l'établissement de sa VTR n'est pas décrite en détail. Par exemple, le modèle pris en compte pour calculer cette VTR n'est pas mentionnée. Dans ce cas, il est préférable de ne pas retenir la $TC_{0,05}$ de $7,8 \cdot 10^{-3} \text{ mg}/\text{m}^3$ (ERU_i de $6,1 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$) proposée par Santé Canada.

Parmi les deux VTR proposées par l'US EPA et par l'OEHHA, celle établie par l'OEHHA apparaît de meilleur qualité. 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. L'avantage que présente la VTR proposée par l'OEHHA est que les données issues des 8 fonderies ont été analysées dans la même étude et de la même façon. De plus, un ajustement a été fait en tenant compte de la consommation de tabac.

En ce qui concerne la VTR recommandée par l'US EPA, il semble étonnant, comme il a été indiqué précédemment, qu'à partir d'études où seuls des niveaux (élevés, moyens ou faibles) de concentrations d'arsenic ont été mentionnés, des excès de risque unitaire puissent être calculés.

Il est donc conseillé de retenir la VTR de $3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ établie par l'OEHHA. Il est toutefois intéressant d'indiquer que les VTR élaborées par l'OEHHA et par l'US EPA sont très proches, ce qui montre que les données issues des différentes études sont concordantes et que l'utilisation de modèles linéaires différents ne fait pas varier énormément la valeur finale.

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.

5. CONCLUSION

Les VTR que l'INERIS conseille de retenir pour une exposition chronique à l'arsenic sont présentées dans le tableau n°10 en fonction du type d'effet (à seuil ou sans seuil) et en fonction de la voie d'exposition (voie orale et inhalation). Le mécanisme d'action cancérigène de l'arsenic étant controversé, l'INERIS conseille pour l'instant de retenir par précaution une VTR sans seuil pour les effets cancérigènes induits par l'arsenic.

Tableau n° 10 : VTR retenues par l'INERIS parmi celles disponibles dans les six bases (US EPA, ATSDR, OMS, RIVM, Santé Canada et OEHHA).

VTR à retenir pour les effets à seuil induits par l'arsenic (effets non cancérigènes)		VTR à retenir pour les effets sans seuil induits par l'arsenic (effets cancérigènes)	
Voie orale	Inhalation	Voie orale	Inhalation
$3 \cdot 10^{-4} \text{ mg/kg/j}$ (US EPA, 1993 ; ATSDR, 2005 ; OEHHA, 2005)	$3 \cdot 10^{-5} \text{ mg/m}^3$ (OEHHA, 2005)	$1,5 (\text{mg/kg/j})^{-1}$ (US EPA, 1998 ; OEHHA, 2005)	$3,3 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ (OEHHA, 2005)

Ce rapport ayant pour objectif de réaliser un choix de VTR parmi celles actuellement disponibles dans la littérature a permis de mettre en évidence le manque de transparence dans la méthode de construction de certaines VTR ou dans la description de cette méthode. Parmi les VTR retenues par l'INERIS, certaines VTR peuvent être améliorées en modifiant quelques valeurs prises en compte dans les scénarios d'exposition, comme l'apport de l'arsenic dans la nourriture ou la consommation d'eau (retenir la même valeur pour la construction des VTR à seuil et sans seuil). De plus, il

apparaît que la plupart des VTR existantes ont été élaborées à partir de données anciennes.

De nombreuses données ont été récemment publiées (2000 - 2006), concernant aussi bien le mécanisme d'action de l'arsenic que les effets et les relations dose-effets induits par cette substance. Il sera proposé dans un second travail sur l'arsenic d'analyser ces données et de les prendre en compte, si cela est possible, pour élaborer de nouvelles VTR pour l'arsenic en adéquation avec les récentes connaissances acquises sur cette substance.

6. BIBLIOGRAPHIE

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

Arguello R.A., Cenget D.D. and Tello E.E. (1938) - Cancer y arsenicismo regional endemico en Cordoba. *Rev Argentina Dermatosisifidol*, 22 (4), 461-487.

Armitage P. and Doll R. (1954) - The age distribution of cancer and multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*, 8, 1-12.

ATSDR (2005) - Toxicological Profiles for Arsenic (draft for public comment). Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: US department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>

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

Borgono J.M., Vicent P., Venturino H. and Infante A. (1977) - Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta : epidemiological and clinical study before and after the installation of a treatment plant. *Environ Health Perspect*, 19, 103-5.

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. Proceeding of the SIMS Conference on Environmental Epidemiology - Alta, Risk Assessment.

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), 455-63.

Cebrian M.E., Albores A., Aguilar M. and Blakely E. (1983) - Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol*, 2, (1), 121-33.

Doornaert B. and Pichard A. (2006) - Valeurs toxicologiques de référence : comment choisir ? *Environnement, Risque et Santé*, 5 n°3 mai-juin.

Enterline P.E. and Marsh G.M. (1980) - Mortality studies of smelter workers. *Am J Ind Med*, 1, 251-9.

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.

FAO/WHO (1983) - Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. Who Food Additives Series, 1983, n°18.

FAO/WHO (1988) - Arsenic. FAO/WHO - Expert committee on food additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Who Food Additives Series, 1988, n°24.

Grantham D.A. and Jones J.F. (1977) - Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia. *AM Water Works Assoc. j.*, **69**, 653-657.

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.

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. 29-33, 57.

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**, 31-41.

Lee A.M. and Fraumeni J.F.J. (1969) - Arsenic and respiratory cancer in man : an occupational study. *J Natl Cancer Inst*, **42**, 1045-1052.

Lee-Feldstein A. (1983) - Arsenic and respiratory cancer in humans: follow-up of copper smelter employees in Montana. *J Natl Cancer Inst*, **70**, (4), 601-10.

Mabuchi K., Lilienfeld A.M. and Snell L.M. (1979) - Lung cancer among pesticide workers exposed to inorganic arsenicals. *Arch Environ Health*, **34**, 312-20.

OEHHA (2005) - Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Part II : technical support document for describing available cancer potency factors, may 2005. http://www.oehha.ca.gov/air/hot_spots/may2005tsd.html.

OEHHA (2000) - Determination of noncancer chronic reference exposure levels batch 2A. Arsenic and arsenic compounds. December 2000 Office of Environmental Health Hazard Assessment. http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/. (dernière validation de la valeur 2005).

OMS (2000) - Air Quality Guidelines for Europe. World Health Organization. Copenhagen, 2nd,

OMS (2004) - Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. Geneva, 3rd,

Ott M.G., Holder B.B. and Gordon H.L. (1974) - Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch Environ Health*, **29**, 250-5.

Pinto S.S., Enterline P.E., Henderson V. and Varner M.O. (1977) - Mortality experience in relation to a measured arsenic trioxide exposure. *Environmental Health Perspectives*, **19**, 127-30.

RIVM (2001) - Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. *Bilthoven, Report 711701025*.

Schoof R.A., Yost L.J., Crecelius E., Irgolic K., Goessler W., Guo H.R. and Greene H. (1998) - Dietary arsenic intake in Taiwanese districts with elevated arsenic in drinking water. *Human Ecological Risk Assessment*, **4**, (1), 117-135.

Santé Canada (1989) - Arsenic - guidelines, <http://www.hc-sc.gc.ca/francais/>

Santé Canada (1992). Arsenic and its compounds. Priority Substances List. National Health and Welfare Department of Environment.

Santé Canada (2004). L'évaluation du risque pour les lieux contaminés fédéraux au Canada. Partie II : Les valeurs toxicologiques de référence (VTR) de Santé Canada.

Tseng W.P. (1977) - Effects and dose--response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. . *Environmental Health Perspectives*, **19**, 109-19.

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 Nat I Cancer Inst*, **40**, (3), 453-63.

US EPA (IRIS) (1993) - Arsenic - Reference dose for chronic oral exposure (RfD), <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>

US EPA (IRIS) (1998) - Monography inorganic arsenic - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. U. S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>

Whittemore A.S. (1977) - The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity. *Am J Epidemiol*, **106**, 418-32.

Zaldivar R. and Guillier A. (1977) - Environmental and clinical investigations on endemic chronic arsenic poisoning in infants and children. **165**, (2), 226-34.

Zaldivar R., Prunes L. and Ghai G.L. (1981) - Arsenic dose in patients with cutaneous carcinomata and hepatic hemangio-endothelioma after environmental and occupational exposure. *Archives of Toxicology*, **47**, (2), 145-54.