

# Surveillance biologique de l'exposition environnementale à l'arsenic inorganique

## *Biomonitoring of environmental exposure to inorganic arsenic*

Robert Garnier<sup>1</sup>  
Jean-Pierre Goullé<sup>2</sup>  
Emmanuel Nouyrigat<sup>3</sup>  
Pierre Benoit<sup>4</sup>  
Claire Granon<sup>5</sup>  
Jacques Manel<sup>1</sup>  
Nastaran Manouchehri<sup>6</sup>  
Aurélie Mathieu-Huart<sup>7</sup>  
Patrick Nisse<sup>1</sup>  
Jean-Claude Normand<sup>8</sup>  
Sylvaine Ronga-Pézeret<sup>9</sup>  
Agnès Roulet<sup>8</sup>  
François Simon<sup>10</sup>  
Pierre Gabach<sup>3</sup>  
Chistine Tournoud<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Société de toxicologie clinique (STC)

<sup>2</sup> Société française de toxicologie analytique (SFTA)

<sup>3</sup> Haute autorité de santé (HAS)

<sup>4</sup> France nature environnement (FNE)

<sup>5</sup> Société française de santé publique (SFSP)

<sup>6</sup> Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (AgroParisTech/INRAE)

<sup>7</sup> Agence Française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

<sup>8</sup> Société française de médecine du travail (SFMT)

<sup>9</sup> Société francophone de santé-environnement (SFSE)

<sup>10</sup> Association pour la dépollution des anciennes mines de la Vieille Montagne (ADAMVM)

**Résumé.** *Contexte et objectifs :* À la demande de la Direction générale de la santé, la Haute autorité de santé, en partenariat avec la Société de toxicologie clinique a élaboré des recommandations pour le dépistage des surexpositions environnementales à l'arsenic inorganique (Asi) et la prise en charge des populations concernées. Nous rapportons une étape préalable à la production de ces recommandations qui a consisté à identifier les possibles indicateurs biologiques de l'exposition à l'Asi et de ses effets précoces, ainsi que leurs valeurs de référence. *Méthode :* En première intention, les monographies publiées par des agences sanitaires nationales ou internationales au cours des trois dernières décennies ont été examinées. Cette analyse a été complétée par une recherche bibliographique conduite dans Medline et Scopus, ciblée sur les publications postérieures au 1<sup>er</sup> janvier 2016, année de publication de la plus récente des évaluations publiées antérieurement. *Résultats et conclusion :* La somme des concentrations urinaires des espèces inorganiques de l'arsenic, de l'acide monométhylarsonique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) est le meilleur indicateur biologique de l'exposition à l'Asi. Il est recommandé de retenir 10 µg/g de créatinine comme valeur au-delà de laquelle l'exposition à l'arsenic inorganique doit être considérée comme excessive. Chez les enfants de moins de 12 ans, la surexposition est caractérisée par le double dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine et de son équivalent en µg/L, soit 11 µg/L. Il sera recommandé d'utiliser les valeurs de référence spécifiques de cette tranche d'âge quand elles seront disponibles. Il n'est pas recommandé d'indicateur biologique d'effets précoces de l'arsenic inorganique. L'indicateur le plus sensible d'effets délétères associés à l'exposition chronique à l'arsenic est la survenue de lésions cutanées non cancéreuses (troubles de la pigmentation et hyperkératose).

**Mots clés :** *arsenic inorganique, urine, exposition environnementale, biométrie*

**Abstract.** *Background and objectives:* The French national authority for health (Haute autorité de santé: HAS) and the French clinical toxicology society (Société de toxicologie clinique: STC) received a formal request from the French ministry for health to elaborate recommendations for the screening of environmental overexposure to inorganic arsenic (iAs), for the medical management of overexposed patients and for the medical surveillance of exposed population. To allow these recommendations, preliminary literature retrieval and analysis were performed for identifying validated indicators of both exposure and early effects of iAs and their levels in the general population living in France. *Methods:* Evaluations of inorganic arsenic toxicity conducted by national or international health agencies during the last 3 decades were all examined and analyzed. These evaluations were completed by literature retrieval through Medline and Scopus from January 2016 to December 2019. *Results and conclusions:* The best biomonitoring indicator for iAs exposure is the sum of urine iAs, monomethylarsonic acid (MMA) and dimethylarsinic acid (DMA) concentrations

Article reçu le 24 mars 2020,  
accepté le 01 avril 2020

**Correspondance** R. Garnier  
<robert.garnier@aphp.fr>

Pour citer cet article : Garnier R, Goullé JP, Nouyrigat E, Benoit P, Granon C, Manel J, Manouchehri N, Mathieu-Huart A, Nisse P, Normand JC, Ronga-Pézeret S, Roulet A, Simon F, Gabach P, Tournoud C. Surveillance biologique de l'exposition environnementale à l'arsenic inorganique. *Ann Biol Clin* 2020 ; 78(3) : 279-98  
doi:10.1684/abc.2020.1550

(SAs). The upper limit of confidence interval of the 95<sup>th</sup> percentile of the distribution of this parameter in the general adult population living in France is 10 µg/g of creatinine, and is recommended as the limit value for the definition of overexposure. In less than 12 year-old children specific limit values are required, but not yet available. In their absence, SAs should exceed both 10 µg/g creatinine and 11 µg/L to be considered as indicating a probable overexposure to iAs. There are no useful biological indicators of iAs early effects. Non carcinogenic skin effects of inorganic arsenic (hyperpigmentation and keratosis) should be considered as the earliest deleterious effects of repeated environmental iAs exposure.

**Key words:** inorganic arsenic, urine, environmental exposure, biomonitoring

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

En France, sont recensés à ce jour plus de 7 000 sites et sols pollués ou potentiellement pollués du fait d'activités industrielles anciennes (anciens sites miniers, anciennes installations classées pour la protection de l'environnement [ICPE], etc.) ou actuelles, appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif (base de données BASOL). Les dérivés inorganiques de l'arsenic sont parmi les agents les plus souvent impliqués dans ces sites pollués. Les populations résidant sur des sols dont la concentration d'arsenic est élevée peuvent se contaminer, du fait de l'inhalation et/ou de l'ingestion des dérivés impliqués (par manutention des poussières, consommation d'aliments produits sur le site). Le risque de contamination des individus (et celui d'effets sanitaires indésirables résultants) dépend du comportement des individus, mais aussi de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité des formes de l'arsenic présentes dans les sols.

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

Préalablement à la production de recommandations pour le dépistage et la prise en charge des surexpositions environnementales à l'arsenic inorganique, il était nécessaire de : 1) caractériser l'exposition de la population générale résidant en France ; 2) identifier les effets sanitaires de l'arsenic inorganique et parmi eux ses effets critiques (ceux dont la

prévention est propre à protéger la santé de l'ensemble de la population) ; 3) caractériser les relations dose-réponse pour chacun de ces effets critiques et identifier des valeurs toxicologiques de référence (VTR) garantissant la sécurité sanitaire des populations exposées ; 4) identifier les éventuels indicateurs biologiques utilisables pour la surveillance biologique de l'exposition à l'arsenic inorganique de la population générale et/ou ceux aptes à détecter des effets toxiques précoces.

Les 3 premiers points font l'objet d'une précédente publication [1]. Celle-ci montre que :

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

- l'arsenic n'est généralement pas considéré comme un oligoélément essentiel par les grandes agences de sécurité sanitaire de l'alimentation, nationales et internationales [en particulier, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments

(EFSA)]<sup>1</sup>, mais comme un élément naturel toxique avec quand les espèces concernées sont inorganiques, des effets à seuil de dose observables après des expositions faibles et des effets sans seuil de dose.

En raison de leur apparition aux doses les plus faibles et de leurs relations dose-réponse les mieux caractérisées, la HAS et la STC recommandent de retenir les effets cutanés non cancérogènes (troubles de la pigmentation et de la kératinisation) comme effets critiques à seuil de dose de l'arsenic inorganique. En cas d'exposition par voie orale à l'arsenic inorganique, pour la protection de la population générale contre les effets toxiques à seuil de dose, la VTR retenue est de 0,3 µg/kg p.c./j.

Les effets sans seuil de dose de l'arsenic inorganique sont ses effets cancérogènes. Pour l'évaluation des risques cancérogènes associés à l'ingestion d'arsenic inorganique, la HAS et la STC recommandent d'utiliser un excès de risque unitaire de carcinome cutané, pour une exposition continue, vie entière (70 ans), de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par µg/kg p.c./j.

Les apports alimentaires quotidiens d'arsenic inorganique indiqués ci-dessus approchent ou dépassent la VTR pour les effets à seuil de dose ; ils correspondent à des excès de risque de cancer cutané de  $10^{-4}$  à  $10^{-3}$ . C'est pourquoi les apports environnementaux supplémentaires d'arsenic inorganique devaient être aussi faibles que possible.

Au niveau individuel, l'outil le mieux adapté à la détection des surexpositions à des substances chimiques de l'environnement, toutes voies d'absorption confondues, est, en première intention, la biométrie. Le présent article, présente les résultats de l'évaluation de la faisabilité de la bio-surveillance de l'exposition environnementale à l'arsenic.

## Méthodes

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

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

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

En l'occurrence, le groupe de travail qui a réalisé la revue de la littérature pour l'identification de possibles indicateurs biologiques d'exposition à l'arsenic inorganique et/ou d'effets précoces de cet agent était coordonné par la HAS et la STC et composé de membres issus de l'Agence sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses), de la Société française de médecine du travail (SFMT), de la Société française de santé publique (SFSP), de la Société française de toxicologie analytique (SFTA), de la STC et de la Société francophone de santé-environnement (SFSE), ainsi que de représentants d'usagers.

Au cours des dernières décennies, plusieurs agences sanitaires nationales ou internationales ont publié des caractérisations détaillées et motivées des dangers de l'arsenic inorganique. Il a été décidé d'examiner en première intention, ces évaluations, en particulier celles réalisées après 2000 soit celles : du Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM, 2001) [2] ; de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2001 et 2011) [3-5] ; du *California office of environmental health hazard assessment* (OEHHHA 2004, 2008 et 2011) [6-8] ; de Santé Canada (2006)[9] ; de l'*European food safety authority* (EFSA, 2009) [10] ; de l'*Agency for toxic substances and disease registry* (ATSDR, 2007 et 2016) [11, 12].

Cette analyse a conduit à retenir une évaluation de référence : la plus récente, celle conduite par l'ATSDR en 2007, puis 2016 [11, 12]. Elle a été complétée des données issues des autres monographies sus-citées, d'évaluation des dangers pour l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence et par une recherche bibliographique conduite dans Medline, Scopus, ciblée sur les publications postérieures au 1<sup>er</sup> janvier 2016.

## Résultats

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

La toxicocinétique de l'arsenic inorganique et son métabolisme dépendent de sa valence et de l'hydrosolubilité du

<sup>1</sup> De fait des études conduites dans plusieurs espèces d'animaux ont montré l'interférence de l'arsenic avec le métabolisme d'acides aminés essentiels (en particulier, ceux de la méthionine et de l'arginine), dans la modulation du métabolisme des groupements méthyles labiles ou dans l'expression génique. Des études de privation en arsenic conduites dans diverses espèces animales n'ont montré qu'une moindre croissance des animaux traités et diverses modulations métaboliques d'interprétation difficile en raison de variations simultanées des concentrations dans les milieux intérieurs de divers autres éléments inorganiques et d'acides aminés.

dérivé impliqué. En pratique, les composés présents dans les environnements professionnels et extra-professionnels sont très majoritairement des dérivés trivalents et pentavalents hydrosolubles : arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) oxydés en arsénates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) et arsénates réduits en arsénites selon le milieu dans lequel ils se trouvent.

### Absorption

#### Absorption respiratoire

L'inhalation est une voie de pénétration importante de l'arsenic quand ce dernier est présent sous forme de micro- ou de nano-aérosols. Les particules absorbables sont celles qui ont un diamètre aérodynamique inférieur à 5  $\mu\text{m}$ , leur permettant de parvenir jusqu'aux alvéoles. Dans le cas de l'arsenic présent dans la fumée de cigarettes, la rétention dans l'arbre respiratoire est d'environ 40 % et l'absorption de l'arsenic déposé est de 75 à 85 % [13]. Chez les salariés exposés à des poussières fines de trioxyde d'arsenic dans des fonderies, l'absorption respiratoire a été estimée à 40-60 % de la quantité inhalée [14, 15].

Expérimentalement, l'absorption de l'arsenic inorganique déposé dans l'arbre respiratoire est fortement corrélée à son hydrosolubilité, le passage systémique des dérivés très hydrosolubles comme l'arsénite et l'arsénate de sodium étant à peu près complet et rapide [16], alors que celui des dérivés insolubles, tels que l'arsénate de plomb ou le sulfure d'arsenic est beaucoup plus lent et incomplet.

#### Absorption digestive

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

En solution dans l'eau, l'arsénite et l'arsénate de sodium sont fortement et rapidement absorbés dans le tube digestif : le passage est estimé à 45-95 % selon les études [17-20] et généralement plus de 90 % [11, 12]. L'absorption des dérivés insolubles ou faiblement solubles est, en revanche, très faible [21].

Le passage de la barrière digestive dépend aussi de la matrice dans laquelle se trouve l'arsenic ; ainsi, la biodisponibilité d'une espèce donnée de l'arsenic est bien plus importante quand elle est dans l'eau que lorsqu'elle est dans un sol [11, 22-25] ; dans les sols, la présence de fer, d'aluminium, de manganèse ou de phosphates limite drastiquement la bioaccessibilité et la biodisponibilité de l'arsenic inorganique ; la fraction disponible est généralement comprise entre 10 % et 30 %, mais elle peut être

plus importante (jusqu'à 80 %) ou beaucoup plus faible (jusqu'à 0,1 %) [12] ; elle est, en règle générale, plus élevée pour les arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) que pour les arsénates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ). Expérimentalement, la co-exposition de rats à des dérivés inorganiques de l'arsenic et du cadmium par voie orale a diminué de 34-35 % la biodisponibilité de l'arsenic : en partie du fait de la formation dans le tube digestif de complexes insolubles d'arsénate de cadmium, mais aussi par d'autres mécanismes non caractérisés [26]. Une interaction semblable et d'amplitude voisine (30-43 %) est rapportée avec les dérivés inorganiques du plomb [27].

La biodisponibilité de l'arsenic des aliments est généralement excellente (> 80 %) [28], c'est en particulier, le cas de l'arsenic du riz [12]. De même, dans une étude conduite chez le porc, la biodisponibilité de l'arsenic était en moyenne de 52 % dans les blettes, 50 % dans la laitue, 77 % dans les radis et 98 % dans les haricots ; 98 % de l'arsenic de ces légumes étaient inorganiques [29].

L'absorption digestive du MMA et celle du DMA sont également excellentes (> 75 %) [11, 12].

Rien n'indique que l'absorption digestive de l'arsenic inorganique et de ses dérivés méthylés soit différente chez l'enfant et chez l'adulte [11].

#### Absorption cutanée

À travers la peau intacte, le passage transcutané des dérivés inorganiques de l'arsenic est très faible. Certains composés sont très irritants et peuvent léser la barrière cutanée, facilitant ainsi leur passage secondaire [11, 12].

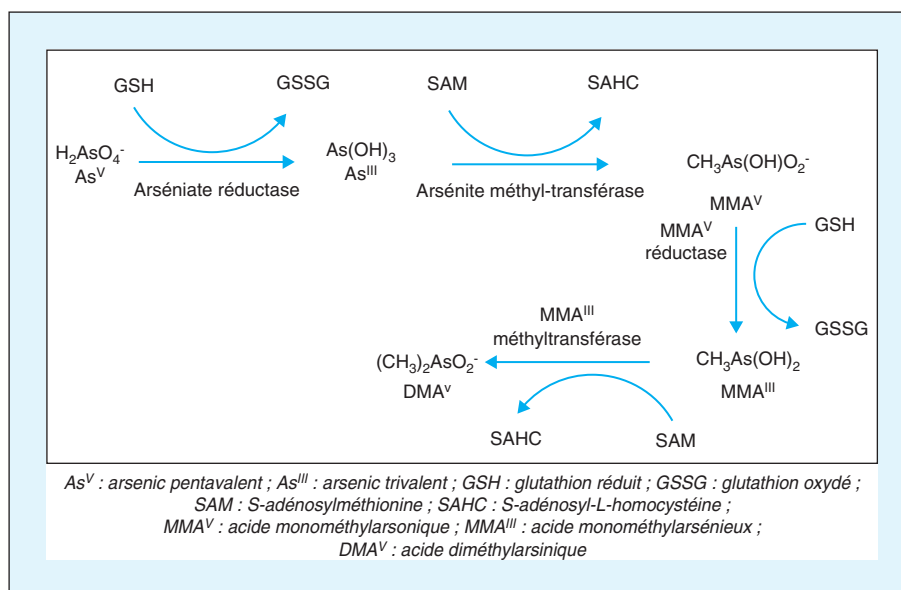
Le passage transcutané de l'arsenic des sols a été évalué chez le singe, il est toujours inférieur à 1 % (0,2 à 0,3 % pour les sols secs et 0 à 0,85 % pour les sols humidifiés) [30, 31].

#### Distribution

Au pH physiologique sanguin, l'arsenic trivalent ( $\text{pK}_a = 9,2$ ) est sous forme neutre [ $\text{As}(\text{OH})_3$ ], tandis que l' $\text{As}^{\text{V}}$  est sous forme ionisée. Dans le sang, les arsénates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) sont rapidement réduits en arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), de sorte que la distribution des deux types de composés inorganiques est assez semblable. La concentration d'arsenic dans les hématies est environ trois fois plus élevée que dans le plasma. Il existerait des transporteurs cellulaires permettant à l' $\text{As}^{\text{III}}$  de pénétrer dans les cellules, tandis que l' $\text{As}^{\text{V}}$  utilise le système de transport des phosphates, ce qui explique sa fixation dans l'os. Après une exposition unique, la décroissance des concentrations érythrocytaires et plasmatiques est triphasique avec des demi-vies de 2-3 heures, 30 heures et plus de 200 heures [11, 12].

Dans le sang et les tissus, l'arsenic trivalent ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) se lie avec les groupements sulfhydryles de protéines et de peptides tels que le glutathion. Ce ne sont pas des liaisons covalentes et un transfert vers des sites de plus grande affi-





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

nité (par exemple, les groupements thiols de chélateurs, tel que l'acide dimercaptosuccinique) est possible [32].

L'arsenic trivalent ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) est largement distribué dans presque tous les tissus [11, 12]. En cas d'intoxication aiguë, les concentrations les plus élevées sont mesurées dans le foie et les reins [33]. C'est dans les cheveux et les poils, les ongles, la peau et les poumons qu'elles sont les plus fortes, en cas d'exposition prolongée [34]. Dans la plupart des espèces animales et chez l'homme, les concentrations cérébrales sont habituellement moins élevées, ce qui indique une efficacité partielle de la barrière hémato-encéphalique [34].

Chez les rongeurs et chez l'homme, l'arsenic inorganique passe facilement la barrière placentaire [35-37].

### Métabolisme

L'arsenic pentavalent absorbé est rapidement réduit en arsenic trivalent (figure 1). Cette réaction est couplée à l'oxydation de deux molécules de glutathion. L'étape suivante est une méthylation oxydative de l'arsénite ( $\text{As}^{\text{III}}$ ), catalysée par une arsénite-méthyltransférase hépatique en présence de S-adenosylméthionine (SAM), qui est le donneur de méthyle ; elle aboutit à la production d'acide monométhylarsinique pentavalent ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ). Le  $\text{MMA}^{\text{V}}$  est secondairement réduit en acide monométhylarsénieux ( $\text{MMA}^{\text{III}}$ ) et celui-ci subit à son tour une méthylation oxydative, en présence de SAM ; elle le transforme en acide diméthylarsinique ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ) pentavalent [38].

Chez l'homme, en cas d'exposition à de faibles doses d'arsenic inorganique (en deçà, de la saturation des systèmes enzymatiques catalysant le métabolisme), les espèces

de l'arsenic éliminées dans les urines sont de l'arsenic inorganique ( $\text{As}_i$  : 10-30 %), des dérivés monométhylés ( $\text{MMA}$  total : 10-20 %) et diméthylés ( $\text{DMA}$  total : 60-80 %) [39]. Les principaux métabolites urinaires sont le  $\text{MMA}^{\text{V}}$  et le  $\text{DMA}^{\text{V}}$ . Les dérivés méthylés pentavalents ont une faible toxicité intrinsèque, de sorte que le métabolisme de l'arsenic inorganique a d'abord été interprété comme un processus de détoxification. Cependant, des travaux plus récents indiquent une toxicité très élevée des dérivés méthylés trivalents, supérieure à celle des composés inorganiques [11, 12, 38, 40, 41].

Le métabolisme de l'arsenic est quantitativement variable d'une espèce à l'autre ; certaines espèces ne le méthylent pas (cobaye, ouistiti, chimpanzé...) ; inversement, les capacités de méthylation de la souris et du lapin sont proches de celles de l'homme [11]. Des variations sont aussi observées d'une population à l'autre : par exemple, certaines populations andines excrètent moins de MMA (quelques pourcents), tandis que c'est l'inverse dans certaines régions de Taïwan [42]. Il existe aussi des différences de métabolisation d'un individu à l'autre, dans une même population, du fait de la variabilité des activités des glutathion-transférases catalysant la réduction des arsénates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) en arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) et de l'arsénite-méthyltransférase. Cette variabilité du métabolisme explique au moins partiellement, les variations interspèces et interindividuelles de la toxicité de l'arsenic [38, 43-47]. En revanche, chez un individu donné, les capacités de méthylation sont remarquablement stables [48].

La méthylation est un processus saturable et à forte dose, il semble que l'arsénite ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) inhibe la production de DMA, de sorte que les ratios  $\text{As}_i/\text{MMA} + \text{DMA}$  et  $\text{MMA}/\text{DMA}$  augmentent [49].

Hors le MMA, les principales espèces organiques de l'arsenic (DMA, arsénobétaïne et arsénocholine) ne sont pas métabolisées et sont excrétées sous forme inchangée [11, 12].

### Excrétion

L'excrétion de l'arsenic inorganique est principalement urinaire et les principaux métabolites éliminés par cette voie sont l'acide monométhylarsonique ( $\text{MMA}^{\text{V}}$ ) et l'acide diméthylarsinique ( $\text{DMA}^{\text{V}}$ ). La demi-vie d'élimination de l'arsenic urinaire est d'environ 4 jours [17, 20]. Les autres voies d'excrétion sont mineures. Cependant, l'arsenic se lie à la kératine de la peau, des cheveux, des poils et des ongles où il peut être mesuré longtemps après l'arrêt de l'exposition.

Il existe une faible excrétion lactée de l'arsenic : les concentrations mesurées chez des femmes sans source d'exposition spécifique sont de l'ordre de 0,1 à 0,5  $\mu\text{g/L}$  [50]. Elles étaient de seulement 3,1  $\mu\text{g/L}$ , en moyenne, chez des femmes contaminées par leur eau de boisson et dont l'arsenicurie moyenne était de 320  $\mu\text{g/L}$  [51]. Dans une autre étude, elle était en moyenne de 1,12  $\mu\text{g/L}$  chez des femmes dont la concentration urinaire d'arsenic était en moyenne de 154,8  $\mu\text{g/L}$  et de 0,78  $\mu\text{g/L}$  chez des femmes dont la concentration urinaire moyenne était de 90,2  $\mu\text{g/L}$  [52]. En conséquence, le risque de contamination du fait de l'allaitement maternel est négligeable, même en cas de forte contamination de la mère. Dans les zones où l'eau consommée est contaminée par l'arsenic, les nourrissons qui sont exclusivement nourris par allaitement maternel ont une concentration urinaire d'arsenic inférieure à celle mesurée chez ceux qui consomment aussi d'autres types d'aliments [53].

### Indicateurs biologiques d'exposition

#### Techniques d'analyse [11, 12, 54, 55]

L'arsenic peut être mesuré dans les liquides biologiques, les phanères et les tissus. Les méthodes d'analyse les plus souvent utilisées sont la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) directe ou après génération d'hydrures, la spectrométrie de fluorescence atomique (AFS) et la spectrométrie par couplage inductif (ICP) couplée à la spectrométrie d'émission optique (ICP-OES), à la spectrométrie de masse (ICP-MS) ou à la spectrométrie de masse haute résolution (ICP-MS-HR). À noter, dans le cas de l'ICP-MS, l'interférence générée par les chlorures présents dans les milieux biologiques (Cl, masse atomique 35), après leur collision avec le gaz vecteur, l'argon (Ar, masse atomique 40), qui conduit à la formation d' $\text{ArCl}$  de masse 75, responsable d'une interférence polyatomique lors du dosage de l'arsenic dont la masse atomique est également 75. Celle-ci peut être prévenue de différentes manières : emploi

d'un algorithme de correction, utilisation d'une cellule de collision ou de réaction, emploi d'un détecteur haute résolution ou, à défaut, la génération d'hydrures. En effet, l'hydrogénation directe des urines transforme l'arsenic inorganique et ses métabolites (mais pas l'arsénocholine et l'arsénobétaïne) en hydrures volatils, qui sont quantifiés. L'activation neutronique peut également être utilisée pour les mesurages dans les tissus.

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

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

la biosurveillance des populations européennes sont utilisables [56].

La Société française de médecine du travail, la Société française de toxicologie analytique et la Société de toxicologie clinique ont également élaboré des recommandations de bonne pratique pour l'organisation de la surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques [57].

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

#### *Indicateurs biologiques d'exposition*

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

#### *Arsenic urinaire*

**Arsenic total.** En raison des apports alimentaires et de l'élimination urinaire d'espèces organiques de l'arsenic (arsénosucres, arsénocholine, arsénobétaïne) de très faible toxicité, l'arsenicurie totale n'est pas un indicateur biologique utilisable pour la surveillance de l'exposition environnementale à l'arsenic inorganique [11].

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

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

D'assez nombreuses études indiquent une forte corrélation entre l'exposition externe à l'arsenic inorganique et la somme  $\Sigma_{Asi-MMA-DMA}$  : études chez des volontaires [20, 58, 59] ; études transversales en milieu de travail [60-64], ou en population générale, du fait de sources environnementales d'exposition (eau, sol, poussières) [65-70]. Dans les études conduites en milieu de travail, l'indicateur de l'exposition externe généralement utilisé est la concentration atmosphérique d'arsenic. En conséquence, les corrélations observées varient d'une étude à l'autre parce que l'inhalation n'est pas la seule voie de pénétration de l'arsenic dans l'organisme : quand les travailleurs sont exposés à des poussières, il existe aussi une importante exposition par voie digestive, dont l'importance dépend de l'hygiène individuelle et qui n'est évidemment pas prise en compte par la mesure de la concentration atmosphérique [71].

Plusieurs études épidémiologiques indiquent également une association positive entre la concentration urinaire d'arsenic total et/ou de la somme  $\Sigma_{Asi-MMA-DMA}$  et les risques de diverses pathologies induites par l'arsenic (lésions cutanées bénignes, troubles cognitifs, neuropathie périphérique, troubles vasculaires périphériques, cancers respiratoires) [72].

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

En milieu professionnel, le prélèvement doit être fait après la journée de travail et en fin de semaine. Comme il existe un risque majeur de contamination externe des urines, il est impératif que celles-ci soient prélevées à distance du lieu d'exposition et après que l'intéressé s'est changé et lavé. Il est généralement recommandé de confier le flacon de recueil des urines à l'intéressé pour qu'il le remplisse à son domicile [71, 73] : en cas d'exposition habituelle la concentration urinaire d'arsenic est peu variable d'un jour à l'autre [74] et entre la fin d'un poste de travail et le début du suivant [75].

Pour l'évaluation des expositions environnementales, le prélèvement de l'échantillon d'urine peut, théoriquement, être fait à tout moment. Afin de disposer d'échantillons comparables, en cas de suivi individuel longitudinal et pour limiter le risque de contamination externe, il est généralement recommandé d'utiliser un échantillon des premières urines émises après le lever matinal [66, 76].

Traditionnellement, le flacon de recueil est à usage unique. Les prélèvements peuvent être conservés sans dommage pendant au moins 2 mois à 4-20 °C, sauf si l'on souhaite doser l'acide monométhylarsénieux ( $MMA^{III}$ ) et l'acide diméthylarsénieux ( $DMA^{III}$ ). Dans ce cas, il est nécessaire que les urines soient additionnées de diéthylldithiocarbamate de diéthylammonium [77].

Le dosage spécifique de la somme ( $As_i + MMA + DMA$ ) dans les urines élimine la plus grande partie des interférences par l'arsenic organique alimentaire. Cependant, la consommation de produits de la mer apporte un peu d'acide diméthylarsinique ( $DMA$ ). C'est pourquoi il est indispensable de recommander aux personnes dont les urines vont être prélevées pour un dosage, de ne pas consommer de produits de la mer pendant les 3 jours précédents. Il est avisé de vérifier qu'elles ont respecté ces recommandations, en les questionnant lors de la récupération du prélèvement [71]. Pour pouvoir tenir compte de la variabilité de la concentration des urines, il est également recommandé de mesurer la concentration de créatinine dans les échantillons d'urine et d'ajuster la concentration d'arsenic exprimée en  $\mu g/L$  à celle de la créatinine [72]. Quand les urines sont trop diluées

(créatinine urinaire < 0,3 g/L) ou trop concentrées (créatinine urinaire > 3 g/L), les concentrations mesurables ne sont pas interprétables et il est recommandé de répéter le prélèvement [57].

Les principaux facteurs de variation de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , en population générale, sont alimentaires : hors l'eau quand elle est contaminée, les principaux déterminants sont la consommation de produits de la mer, parce qu'ils apportent du DMA [78-80], mais aussi celle de céréales [78], en particulier celle de riz [81-84] et à un moindre degré, celle de vin [78, 80, 85, 86] ou de bière [87] et celle d'eaux minérales [78, 88] ; dans les zones où le sol est contaminé par l'arsenic, la consommation de végétaux produits localement, peut également être un facteur d'élévation de l'arsenicurie [89, 90].

Avec les méthodes de dosages habituellement utilisées, les limites de détection (LOD) et de quantification (LOQ) dans les urines, de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , sont respectivement de 0,5 et 0,75  $\mu\text{g/L}$ . En ce qui concerne la quantification spécifique des espèces inorganiques, les LOQ sont de 0,1  $\mu\text{g/L}$  pour  $\text{As}^{\text{III}}$ , de 0,5  $\mu\text{g/L}$  pour  $\text{As}^{\text{V}}$ , MMA et DMA et la fidélité intermédiaire est comprise entre 1,9 et 4,5 % [91, 92].

### *Autres indicateurs biologiques d'exposition*

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

Plusieurs études indiquent une bonne corrélation entre la concentration de l'arsenic dans l'eau consommé et celles mesurables dans les cheveux ou les ongles [76]. Selon Kurtio *et al.*, une augmentation de 10  $\mu\text{g/L}$  d'arsenic dans l'eau de boisson, ou une augmentation de l'exposition de 10 à 20  $\mu\text{g/j}$  conduit à une augmentation de 0,1  $\mu\text{g/g}$  de la concentration dans les cheveux [93]. Cependant, en cas d'exposition professionnelle et dans les situations d'exposition environnementales pour lesquelles une exposition directe des phanères à l'arsenic est possible (par exemple, du fait de sa présence dans les sols ou dans les poussières), cheveux et ongles ne sont pas utilisables pour la surveillance de l'exposition individuelle, car l'arsenic peut y être incorporé du fait de son passage systémique mais aussi par dépôt externe suivi d'une migration partielle vers

l'intérieur du cheveu. Les diverses techniques de lavage du prélèvement qui sont mises en œuvre avant l'analyse ne permettent pas l'élimination de tout l'arsenic déposé à la surface des cheveux, en raison de la structure de ces derniers et de la forte fixation de l'arsenic sur les groupements SH de la kératine [11, 71, 72, 94, 95].

En l'absence de source d'exposition spécifique, la concentration d'arsenic dans les cheveux est généralement inférieure à 0,1  $\mu\text{g/g}$  [96, 97], mais toujours inférieure à 0,3  $\mu\text{g/g}$  [98].

La concentration d'arsenic dans les ongles est supérieure à celle mesurée dans les cheveux, mais elle est généralement inférieure à 1,0  $\mu\text{g/g}$  [98, 99].

### *Concentrations sanguines*

L'arsenic sanguin n'est un indicateur biologique utile qu'en cas d'intoxication aiguë ou subaiguë et pour la surveillance thérapeutique des traitements anti-leucémiques par l'anhydride arsénieux [100], car les concentrations dans le sang total, le plasma ou le sérum sont plus faibles que les concentrations urinaires et elles décroissent très rapidement, à l'arrêt de l'exposition [11, 72].

En population générale et en l'absence de source d'exposition spécifique à l'arsenic, les concentrations sériques (/plasmatiques) et dans le sang total de l'élément sont généralement de moins de 1  $\mu\text{g/L}$  à quelques  $\mu\text{g/L}$ . Dans une série de prélèvements réalisés chez 106 volontaires adultes français, en 2012, la médiane et le 95<sup>e</sup> percentile de la concentration d'arsenic étaient respectivement de 2,2  $\mu\text{g/L}$  et 7,6  $\mu\text{g/L}$  dans le plasma et de 1,9  $\mu\text{g/L}$  et 7,1  $\mu\text{g/L}$  dans le sang total [101]. Chez 99 individus de moins de 18 ans, sans source d'exposition spécifique, les valeurs correspondantes étaient respectivement de 2,1  $\mu\text{g/L}$  et 3,2  $\mu\text{g/L}$  et de 1,5  $\mu\text{g/L}$  et 3,5  $\mu\text{g/L}$  [102]. Dans un échantillon ( $n = 1\ 992$ ) représentatif de la population générale des Hauts-de-France âgée de 20 à 59 ans, la moyenne géométrique et le 95<sup>e</sup> percentile des concentrations d'arsenic mesurées dans le sang total entre 2008 et 2010 étaient de 1,7  $\mu\text{g/L}$  et 6,7  $\mu\text{g/L}$  [103]. Des valeurs voisines (respectivement, 2,3  $\mu\text{g/L}$  et 16,7  $\mu\text{g/L}$ ) ont été observées dans une étude chinoise récente [104]. À titre de comparaison, les concentrations sanguines mesurées chez les malades traités par l'arsenic sont de l'ordre de la centaine de  $\mu\text{g/L}$  et dans les cas d'intoxication aiguë mortelle, elles sont généralement supérieures à 1 000  $\mu\text{g/L}$  [11].

Plusieurs études ont montré que les corrélations entre les indicateurs de l'exposition externe à l'arsenic inorganique (dose journalière ou concentration dans l'eau consommée) d'une part et les concentrations sérique, plasmatique ou dans le sang total de l'élément, d'autre part, sont médiocres ou absentes [11, 105]. Les concentrations de l'arsenic dans le sang total, le sérum ou le plasma ne sont pas des indi-



**Tableau 1.** Distribution des concentrations urinaires de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  en  $\mu\text{g As/L}$  (ENNS 2006-2007).

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

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

**Tableau 2.** Distribution des concentrations urinaires de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  en  $\mu\text{g As/g}$  créatinine (ENNS 2006-2007).

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

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

cateurs utiles de l'exposition à l'arsenic aux faibles doses [11, 76].

### Valeurs biologiques de référence

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

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

### Valeurs observationnelles

Les seules données disponibles qui soient issues d'un échantillon représentatif de la population générale française sont celles collectées dans le cadre de l'Etude nationale nutrition santé (ENNS) en 2006-2007 [91, 106]. Elles concernent des adultes de 18 à 74 ans. Elles sont présentées dans les *tableaux 1 et 2*.

Le *tableau 3* compare les résultats d'ENNS avec ceux d'autres études également conduites dans des échantillons représentatifs de la population générale des pays concernés. Les concentrations de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , dans la population générale sont assez voisines en Allemagne, en Belgique et en France. Elles sont un peu plus élevées aux USA, mais du même ordre de grandeur. Dans les études conduites en Belgique et aux USA, les moyennes géo-

métriques, les médianes et les 95<sup>e</sup> percentiles sont très peu différents d'une classe d'âge à l'autre, au-delà de 6 ans. On ne dispose pas d'information sur l'excrétion urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , chez les moins de 18 ans dans un échantillon représentatif de la population résidant en France. L'étude Esteban, en cours de publication, devrait prochainement en fournir pour les 6-17 ans, mais pas pour les individus plus jeunes.

Les seules données disponibles chez les moins de 6 ans sont celles issues d'Allemagne [107, 108], du Canada [109] et des Etats-Unis [110]. Les 3 rapports ne concernent que les enfants âgés de 3 à 5 ans. On ne dispose pas d'information sur l'excrétion urinaire de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , dans un échantillon représentatif de la population générale âgée de moins de 3 ans.

L'étude allemande indique que les moyennes géométriques, les médianes et les 95<sup>e</sup> percentiles de la distribution de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  sont très voisins chez les 3-5 ans, les 6-8 ans, les 9-11 ans et les 12-14 ans, quand cette concentration est exprimée en  $\mu\text{g/L}$  [107, 112]. De même les études canadiennes et des USA ne montrent pas de différence significative des concentrations de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , chez les enfants âgés de 3 à 5 ans et dans les autres tranches d'âge, quand ces concentrations sont exprimées en  $\mu\text{g/L}$ . En revanche, quand  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est exprimée en  $\mu\text{g/g}$  créatinine, dans les deux études, la médiane et le 95<sup>e</sup> percentile sont nettement plus élevés chez les 3-5 ans que chez les individus de plus de 11 ans. Les valeurs observées chez les 6-11 ans sont intermédiaires [109, 110]. Ces

**Tableau 3.** Distribution des concentrations urinaires de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  dans divers pays.

Pays	Période de l'étude	Population	n	MG ou P50 $\mu\text{g/g}$ créatinine	MG ou P50 $\mu\text{g/L}$	P95
France [91, 106]	2006-2007	18-74 ans	1500	MG : 3,34 P50 : 3,53	MG : 3,75 P50 : 4,03	10,68 $\mu\text{g/L}$ 8,9 $\mu\text{g/g}$
Allemagne	2003-2006	3-14 ans	1734		MG : 4,4 P50 : 4,5	14 $\mu\text{g/L}$
Belgique [111]	2007-2011	14-15	203	MG : 3,6	MG : 4,8	10,8 $\mu\text{g/L}$ (P90) 8,0 $\mu\text{g/g}$ (P90)
	2007-2011	20-40	194	MG : 3,7	MG : 4,0	11,5 $\mu\text{g/L}$ (P90) 10,7 $\mu\text{g/g}$ (P90)
Canada [109]	2016-2017	60-79	348	MG : 4,4 P50 : 3,9	MG : 3,8 P50 : 3,3	18 $\mu\text{g/L}$ 15 $\mu\text{g/g}$
		40-59	345	MG : 4,4 P50 : 3,4	MG : 4,5 P50 : 4,7	13 $\mu\text{g/L}$ (P90) 20 $\mu\text{g/g}$
		20-39	357	MG : 4,2 P50 : 3,4	MG : 4,6 P50 : 3,8	17 $\mu\text{g/L}$ (P90) 13 $\mu\text{g/g}$ (P90)
		12-19	517	MG : 3,4 P50 : 3,0	MG : 4,5 P50 : 4,5	17 $\mu\text{g/L}$ 13 $\mu\text{g/g}$
		6-11	511	MG : 5,1 P50 : 4,9	MG : 4,4 P50 : 4,3	14 $\mu\text{g/L}$ 14 $\mu\text{g/g}$
		3-5	532	MG : 7,5 P50 : 6,8	MG : 4,5 P50 : 4,5	23 $\mu\text{g/L}$ (P90 : 14 $\mu\text{g/L}$ ) 27 $\mu\text{g/g}$ (P90 : 17 $\mu\text{g/g}$ )
USA [110]	2013-2014	$\geq 6$ ans	2653	MG : 5,53 P50 : 5,28	MG : 4,80 P50 : 4,53	14,7 $\mu\text{g/L}$ 17,4 $\mu\text{g/g}$
	2015-2016	$\geq 20$ ans	1805	MG : 4,84 P50 : 4,73	MG : 4,45 P50 : 4,14	14,6 $\mu\text{g/L}$ 16,1 $\mu\text{g/g}$
		12-19 ans	402	MG : 4,04 P50 : 3,96	MG : 4,32 P50 : 4,01	14,2 $\mu\text{g/L}$ 12,9 $\mu\text{g/g}$
		6-11 ans	380	MG : 6,16 P50 : 5,92	MG : 4,32 P50 : 4,12	13,1 $\mu\text{g/L}$ 17,7 $\mu\text{g/g}$
		3-5 ans	507	MG : 8,95 P50 : 8,5	MG : 4,03 P50 : 3,75	3,2 $\mu\text{g/L}$ 23,7 $\mu\text{g/g}$

différences sont explicables par une conjonction de facteurs : une moindre excrétion urinaire de créatinine chez les individus les plus jeunes (même après ajustement sur le poids, la taille ou la surface corporelle), une plus fréquente et/ou plus importante dilution des urines (du fait d'apports hydriques plus importants, relativement à leurs poids), ainsi que des apports alimentaires d'arsenic inorganique et possiblement de DMA, plus importants chez les individus les plus jeunes, en particulier du fait d'une plus grande consommation de céréales (surtout de riz) pour l'arsenic inorganique.

Sur les bases des résultats de l'étude ENNS, l'Institut de veille sanitaire (aujourd'hui Santé Publique France) a proposé une valeur de référence de 10  $\mu\text{g/g}$  de créatinine pour la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ . Elle est basée sur la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du percentile 95 de la distribution [91]. Cette valeur est applicable pour toutes les tranches d'âge à partir de 18 ans et les études conduites dans des échantillons représentatifs de la population générale, dans d'autres pays indique qu'elle peut être étendue

aux individus âgés de 12 à 17 ans. Chez ceux de moins de 12 ans, il faut utiliser également la valeur de référence de 10  $\mu\text{g/g}$  de créatinine en première intention et quand elle est dépassée, il faut lui associer son équivalent en  $\mu\text{g/L}$ , soit 11  $\mu\text{g/L}$  dans ENNS. En l'absence de valeur de référence en  $\mu\text{g/g}$  créatinine, spécifique de la tranche d'âge, c'est le double dépassement qui caractérise une exposition anormale, chez les moins de 12 ans.

## Valeur sanitaire

Hays *et al.* en 2010, ont proposé un *biomonitoring equivalent* (BE) pour l'arsenic [113]. Un BE se définit par la concentration d'un agent chimique et/ou de métabolites de cet agent chimique dans un milieu biologique, correspondant, par exemple, à l'exposition à la valeur toxicologique de référence de l'agent considéré.

Pour calculer la quantité d'arsenic excrétée ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) en fonction de la dose ingérée, Hays *et al.* n'ont pas utilisé un modèle PBPK, mais plus simplement le rapport entre la dose administrée et la quantité excrétée

**Tableau 4.** Fraction excrétée ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) après exposition par voie orale à l'arsenic inorganique.

Étude	Arsenic administré	Dose ( $\mu\text{g}$ )	n	Durée collecte urines (jours)	Fraction excrétée (%)
Tam <i>et al.</i> (1979) [114]	Arsénite (NP)	0,01	6	5	58
Buchet <i>et al.</i> (1981) [115]	Arsénite de sodium	500	3	4	45
Buchet <i>et al.</i> (1981) [116]	Arsénite de sodium	125/j x 5 j (625)	1	14	54
Buchet <i>et al.</i> (1981) [116]	Arsénite de sodium	250/j x 5 j (1250)	1	14	73
Buchet <i>et al.</i> (1981) [116]	Arsénite de sodium	500/j x 5 j (2500)	1	14	74
Buchet <i>et al.</i> (1981) [116]	Arsénite de sodium	1000/j x 5 j (5000)	1	14	64
Moyenne					61

**Tableau 5.** Concentration urinaire d'arsenic ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) après exposition à 1  $\mu\text{g/kg}$  p.c./j d'arsenic inorganique.

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

dans les urines, parce que celui-ci était assez stable dans les études conduites chez des volontaires sains par Tam *et al.* [59] et Buchet *et al.* [20, 58], avec en moyenne une fraction excrétée de 61 % [113]. C'est ce que montre le *tableau 4*.

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

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

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

Le *tableau 5* présente les constantes utilisées par Hays *et al.* et les concentrations urinaires d'arsenic attendues en cas d'exposition à 1  $\mu\text{g/kg}$  p.c./j d'arsenic inorganique. Les concentrations moyennes attendues après exposition à 1  $\mu\text{g/kg}$  p.c./j sont de 24,2  $\mu\text{g/L}$  et 31,1  $\mu\text{g/g}$  créatinine. Le BE est donc calculé en multipliant la VTR (en  $\mu\text{g/kg}$  p.c./j) par 24,2 s'il est exprimé en  $\mu\text{g/L}$  et par 31,1 s'il l'est en  $\mu\text{g/g}$  créatinine.

La VTR retenue pour les effets à seuil de dose de l'arsenic inorganique est de 0,3  $\mu\text{g/kg}$  p.c./j [1] ; le BE qui lui correspond est de 7,3  $\mu\text{g/L}$  ou 9,3  $\mu\text{g/g}$  créatinine pour la concentration urinaire de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ .

L'excès de risque unitaire retenu pour les effets sans seuil de dose (cancérogènes) est de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par  $\mu\text{g/kg}$  p.c./j [1]. Autrement dit, les doses quotidiennes correspondant à des risques de  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  sont respectivement de  $6,7 \cdot 10^{-1}$   $\mu\text{g/kg}$  p.c.,  $6,7 \cdot 10^{-2}$   $\mu\text{g/kg}$  p.c.,  $6,7 \cdot 10^{-3}$   $\mu\text{g/kg}$  p.c. et  $6,7 \cdot 10^{-4}$   $\mu\text{g/kg}$  p.c. et les concentrations urinaires correspondantes de la somme ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) sont de 16,2  $\mu\text{g/L}$ , 1,6  $\mu\text{g/L}$ , 0,16  $\mu\text{g/L}$  et 0,02  $\mu\text{g/L}$  ou de 20,8  $\mu\text{g/g}$  créatinine, 2,1  $\mu\text{g/g}$  créatinine, 0,2  $\mu\text{g/g}$  créatinine et 0,02  $\mu\text{g/g}$  créatinine.

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

Le *tableau 6* présente les concentrations urinaires d'arsenic ( $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ) correspondant à divers modes et niveaux d'exposition à l'arsenic inorganique, telles qu'extrapolées

**Tableau 6.** Expositions à l'arsenic inorganique et concentrations urinaires associées de la somme ( $\Sigma_{\text{AsI-MMA-DMA}}$ ).

Intitulé	Exposition externe ( $\mu\text{g/kg p.c./j}$ )	Concentration urinaire ( $\Sigma_{\text{AsI-MMA-DMA}}$ ) $\mu\text{g/g}$ créatinine
Air inhalé	0,010-0,030	0,3-0,9
Tabagisme*	0,003-0,03	0,09-0,9
Eau (10 $\mu\text{g/L}$ )**	0,333	10,4
Aliments adultes (moyenne)***	0,24-0,28	7,5-8,7
Aliments adultes (P95)***	0,46-0,51	14,3-15,9
Aliments enfants 7-12 mois (moyenne)****	0,31-0,39	9,6-12,1
Aliments enfants 7-12 mois (P95)****	0,61-0,77	19,0-23,9
VTR effets à seuil de dose (oral)	0,3	9,3
VTR sans seuil de dose		
Risque $10^{-3}$	0,67	20,8
Risque $10^{-4}$	0,067	2,1
Risque $10^{-5}$	0,007	0,2
Risque $10^{-6}$	0,0007	0,02
Valeur de référence ( $\Sigma_{\text{AsI-MMA-DMA}}$ )	0,33	10

\*20 cigarettes par jour ; \*\* 2L/j ; \*\*\* EAT2 ; \*\*\*\*EAT infantile. Les valeurs de départ apparaissent en italique, les valeurs extrapolées en gras.

en utilisant la relation caractérisée par Hays *et al.* et inversement, les expositions externes correspondant à la valeur de référence de la concentration urinaire d'arsenic ( $\Sigma_{\text{AsI-MMA-DMA}}$ ).

## Indicateurs biologiques d'effets précoces

L'arsenic interfère avec la synthèse de l'hème et modifie le profil de l'élimination urinaire des porphyrines. Expérimentalement, chez le rat et la souris, il inhibe la synthétase de l'acide delta-aminolévulinique et la ferrochélatase, les enzymes qui catalysent la première et la dernière étape de la synthèse de l'hème, ainsi que la coproporphyrinogène oxydase [117-119] ; il augmente l'activité de l'uroporphyrinogène-1-synthétase. Des élévations de l'excrétion urinaire des coproporphyrines et des uroporphyrines ont été observées dans des populations humaines exposées à l'arsenic [120-122], mais ces perturbations sont encore mal caractérisées [123]. En outre, il existe de nombreuses autres causes d'altérations de l'élimination urinaire des porphyrines. En l'état actuel des connaissances, les variations de l'excrétion urinaire des porphyrines ne peuvent être utilisées comme indicateur d'effet précoce de l'arsenic.

L'indicateur le plus sensible de la survenue d'effets sur la santé de l'exposition chronique à l'arsenic est l'apparition de lésions cutanées non-cancéreuses associant des troubles de la pigmentation et des lésions d'hyperkératose

palmo-plantaire et/ou diffuse [1]. C'est un fait établi par de nombreuses études de cohorte et cas-témoin [11].

## Conclusions et recommandations

### Toxicocinétique

Quand la source d'exposition à l'arsenic est le sol ou la poussière du sol, la voie d'absorption très prédominante est généralement la voie digestive : du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés et/ou de la consommation d'aliments, en particuliers de végétaux produits localement [1]. L'absorption respiratoire est habituellement quantitativement négligeable ; l'absorption cutanée l'est toujours, si la peau n'est pas lésée.

Les arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ) et les arsénates solubles ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) sont intrinsèquement rapidement et extensivement absorbés dans le tube digestif (l'absorption des dérivés insolubles est beaucoup plus lente et incomplète). La présence dans les sols, d'oxydes ou d'hydroxydes de fer et/ou d'aluminium et à moindre degré, de manganèse, de cadmium, de plomb ou de phosphates peut fortement limiter la bioaccessibilité et la biodisponibilité de l'arsenic [1]. C'est ce qui justifie la recommandation de mesurer la bioaccessibilité et/ou la biodisponibilité de l'arsenic des sols, quand ils sont pollués par l'arsenic inorganique ou quand le fond géochimique est élevé en arsenic, afin d'être en capacité de faire une évaluation acceptable des expositions des résidents et des risques pour leur santé. La biodisponibilité de l'arsenic inorganique des aliments est, en revanche, presque toujours excellente, c'est en particulier le cas de l'arsenic du riz et de l'eau [1]. Après leur absorption, les arsénates ( $\text{As}^{\text{V}}$ ) sont rapidement réduits en arsénites ( $\text{As}^{\text{III}}$ ). Cette réduction est couplée à l'oxydation de deux molécules de glutathion. L' $\text{As}^{\text{III}}$  est ensuite méthylé par une arsénite méthyltransférase en  $\text{MMA}^{\text{V}}$ , puis en  $\text{DMA}^{\text{V}}$ , qui sont, en partie, secondairement réduits en  $\text{MMA}^{\text{III}}$  et en  $\text{DMA}^{\text{III}}$ . La toxicité des métabolites méthylés pentavalents est très faible. Celles de l'arsenic inorganique trivalent et des dérivés méthylés trivalents sont très élevées. Le métabolisme de l'arsenic est quantitativement très variable d'une espèce à l'autre. Dans l'espèce humaine, il existe également une variabilité interindividuelle importante des phénotypes d'activité des enzymes catalysant l'oxydo-réduction et la méthylation de l'arsenic, ce qui est à l'origine d'une variabilité interindividuelle également importante de la sensibilité aux effets toxiques de l'arsenic.

L'excrétion de l'arsenic est principalement urinaire et elle est assez rapide : la demi-vie urinaire est d'environ 4 jours. Après exposition à de l'arsenic inorganique pentavalent ou trivalent, les espèces excrétées dans les urines sont le  $\text{DMA}^{\text{V}}$ , le  $\text{MMA}^{\text{V}}$  et de l'arsenic inorganique



trivalent et pentavalent. À exposition égale, les proportions de ces diverses espèces peuvent varier significativement d'un individu à l'autre, en raison de la variabilité signalée des différentes étapes du métabolisme. Chez un même individu, elles dépendent de la dose d'exposition, car la méthylation est rapidement saturable.

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

### *Surveillance biologique de l'exposition*

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

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

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

ces aliments ou ces médications, il ne s'agit plus vraiment d'interférences, car l'arsenic qu'ils apportent est majoritairement inorganique.

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

Le recueil des urines est réalisé à l'aide de récipients à usage unique en polychlorure de vinyle ou en polypropylène (tubes, pots, flacons) ne contenant aucun additif. Leur fermeture est assurée par un bouchon en polypropylène. La quantité minimale d'urines à recueillir est de 10 mL. Le prélèvement est conservé à +4 °C. En cas de dosage différé, il est préférable de le congeler.

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

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

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

La valeur de référence proposée est de 10 µg/g de créatinine ; elle correspond à la limite supérieure de l'intervalle de confiance du 95<sup>e</sup> percentile de la distribution de ce paramètre, dans une étude conduite en 2006-2007 dans un échantillon représentatif de la population adulte (18-74 ans) française [106]. Cette valeur de référence, bien qu'elle soit issue d'une étude n'ayant inclus que des adultes, est également applicable aux enfants de plus de 11 ans, car d'autres études n'ont pas montré de variation importante de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , en fonction de l'âge, après 11 ans. Chez les enfants plus jeunes, trois études en popu-

## Recommandations

- Pour l'évaluation et la surveillance de l'exposition individuelle à l'arsenic inorganique, il est recommandé d'utiliser un indicateur biologique d'exposition qui a l'avantage sur les indicateurs de l'exposition externe de prendre en compte toutes les sources et toutes les voies d'exposition, ainsi que les particularités individuelles des personnes exposées (avis d'experts)
- La somme des concentrations urinaires des espèces inorganiques de l'arsenic, de l'acide monométhylarsonique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) est l'indicateur biologique de référence : c'est un bon indicateur de l'exposition et quand elle est stable, il est prédictif des effets sur la santé. Il est préférable à tous les autres indicateurs biologiques disponibles (grade B).
- Pour l'organisation des prélèvements et de leur transport il est recommandé de suivre les recommandations de bonne pratique émises par la Société française de médecine du travail <sup>2</sup>(avis d'experts).
- Afin de pouvoir mettre en évidence l'origine environnementale d'une éventuelle surexposition à l'arsenic, il est impératif que les produits de la mer aient été éliminés du régime alimentaire pendant les 3 jours précédant le prélèvement (grade B). Il est recommandé de vérifier que cette éviction a été réelle lors de la récupération du prélèvement urinaire (avis d'experts).
- Pour le dosage de l'arsenic inorganique et de ses métabolites, il est recommandé d'utiliser un laboratoire d'analyse expérimenté pour ce dosage, ayant mis en place des contrôles de qualité interne systématiques et participant à des contrôles de qualité externes, y compris internationaux, points déterminants pour l'obtention d'une accréditation Cofrac-ISO 15189, garantie de fiabilité pour les utilisateurs (avis d'experts).
- Afin de permettre l'interprétation des résultats des dosages, il est recommandé qu'un professionnel de santé recueille, lors de la prescription, les informations sur les facteurs susceptibles d'augmenter l'arsenicurie (avis d'experts). Un exemple de fiche de renseignements pour l'interprétation des résultats des dosages d'arsenic urinaire se trouve en annexe.
- En cas d'exposition environnementale à l'arsenic inorganique, il n'est pas recommandé de doser l'arsenic dans les cheveux ou les ongles, en raison du risque majeur de contamination externe (grade A).
- Il est recommandé de retenir 10 µg/g de créatinine comme valeur de la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique, de l'acide monométhylarsonique (MMA) et de l'acide diméthylarsinique (DMA) [ $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ ], au-delà de laquelle l'exposition à l'arsenic inorganique doit être considérée comme excessive, après vérification du respect de l'éviction des produits de la mer, pendant les 3 jours précédant le prélèvement (Grade B).
- Chez les enfants de moins de 12 ans<sup>3</sup>, la surexposition est caractérisée par le double dépassement du seuil de 10 µg/g de créatinine et de son équivalent en µg/L, soit 11 µg/L.
- Afin de pouvoir disposer de valeurs de référence pour ces tranches d'âge, il est recommandé d'inclure les enfants, y compris ceux âgés de moins de 6 ans, dans les prochaines études de biosurveillance de l'exposition à l'arsenic inorganique de la population française (avis d'experts). *Cette recommandation s'adresse aux pouvoirs publics.*
- Il n'est pas recommandé d'indicateur biologique d'effets précoces de l'arsenic inorganique. L'indicateur le plus sensible d'effets délétères associés à l'exposition chronique à l'arsenic est la survenue de lésions cutanées non cancéreuses (troubles de la pigmentation et hyperkératose) (Grade B).

lation générale, en Allemagne, au Canada et aux USA ne montrent pas de différence significative des concentrations

de  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$ , exprimées en µg/L, chez les enfants âgés de 3 à 11 ans et dans les autres tranches d'âge, quand ces concentrations sont exprimées en µg/L [107, 111, 124]. En revanche, quand  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  est exprimée en µg/g créatinine, dans les trois études, la médiane et le 95<sup>e</sup> percentile sont nettement plus élevés chez les 3-5 ans que chez les individus de plus de 11 ans. Les valeurs observées chez les 6-11 ans sont intermédiaires. En conséquence, chez les enfants de moins de 12 ans, il est recommandé d'utiliser des valeurs de référence spécifiques exprimées en µg/g créatinine, quand elles existent. Ce n'est actuellement pas le cas, en France. En conséquence, il est proposé d'utiliser également la valeur de référence de 10 µg/g de créatinine

<sup>2</sup> Recommandation de bonne pratique de la Société française de médecine du travail sur la surveillance biologique des expositions professionnelles à des agents chimiques. <http://www.chu-rorouen.fr/sfmt/pages/Recommandations.php> 57. Société française de médecine du travail, Société française de toxicologie analytique, Société de toxicologie clinique, Garnier R, Nisse C, Barbeau D, et al. *Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique*. Paris : INRS, 2016.

<sup>3</sup> Il n'existe pas de valeurs de référence chez les enfants moins de 12 ans. Il sera recommandé d'utiliser les valeurs de référence spécifiques de cette tranche d'âge quand elles seront disponibles.

en première intention, car elle est hyperprotectrice pour les enfants de moins de 12 ans. Quand elle est dépassée, il est recommandé de lui associer son équivalent en  $\mu\text{g/L}$ , soit 11  $\mu\text{g/L}$  dans ENNS. En l'absence de valeur de référence en  $\mu\text{g/g}$  créatinine, spécifique de la tranche d'âge, c'est le double dépassement des concentrations de références en  $\mu\text{g/g}$  créatinine (10) et en  $\mu\text{g/L}$  (11) qui caractérise une exposition anormale, chez les moins de 12 ans.

Ces valeurs de 10  $\mu\text{g/g}$  de créatinine et 11  $\mu\text{g/L}$  de la somme  $\Sigma_{\text{Asi-MMA-DMA}}$  ne garantissent pas l'absence d'effet sur la santé et c'était attendu, les apports alimentaires d'arsenic inorganique, dépassant les VTR retenues pour les effets à seuil de dose et pour les effets cancérogènes : la concentration de 10  $\mu\text{g/g}$  de créatinine est voisine de celle attendue en cas d'exposition à la valeur toxicologique de référence pour les effets à seuil de l'arsenic inorganique ; elle correspond à un excès de risque de cancer cutané de  $4,8 \cdot 10^{-4}$ .

Il n'y a pas d'indicateur biologique d'effet précoce de l'arsenic inorganique qui soit utilisable en routine. L'indicateur le plus sensible de la survenue d'effets sur la santé de l'exposition chronique à l'arsenic est l'apparition de lésions cutanées non-cancéreuses associant des troubles de la pigmentation et des lésions d'hyperkératose palmo-plantaire et/ou diffuse [1].

Ce texte a été produit d'après l'argumentaire de la HAS : « Dépistage, prise en charge et suivi des personnes potentiellement surexposées à l'arsenic inorganique du fait de leur lieu de résidence – 02-2020.

### Financement

Cette expertise a bénéficié de financements de la Haute autorité de santé (HAS) et de la Direction générale de la santé (DGS).

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

### Références

- Garnier R, Mathieu-Huart A, Ronga-Pezeret S, Nouyrigat E, Benoit P, Goulle JP, *et al.* Exposition de la population à l'arsenic inorganique. Identification de valeurs toxicologiques de référence. *Toxicol Anal Clin* 2020 [Epub ahead of print].
- Baars AJ, Theelen RMC, Janssen P, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Mcm M, *et al.* Arsenic. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible levels. Bilthoven : RIVM, 2001.
- World Health Organization. *Arsenic. Air quality guidelines for Europe*, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva : WHO, 2000.
- World Health Organization, Gomez-Caminero A, Howe PD, Hughes M, Kenyon E, Lewis DR, *et al.* *Arsenic and arsenic compounds*, 2<sup>nd</sup> edition. Geneva : WHO, 2001.
- World Health Organization. *Arsenic in drinking water*. Geneva : WHO, 2011.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. *Arsenic. Public health goal for arsenic in drinking water*. Sacramento : OEHHA, 2004.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment. *Inorganic arsenic reference exposure levels. Technical support document for the derivation of noncancer reference exposure levels*. Oakland : OEHHA, 2008.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment. *Technical support document for cancer potency factors: methodologies for derivation, listing of available values and adjustments to allow for early life stage exposures*. Appendix B: chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values. Oakland : OEHHA, 2011.
- Santé-Canada. *Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada*. Ottawa : Santé-Canada, 2019.
- CONTAM. Scientific opinion on arsenic in food. *EFSA J* 2009 ; 7 : 1-199.
- Agency for Toxic Substances, Disease Registry. *Toxicological profile for arsenic*. Atlanta : U.S. Department of Health and Human Services, 2007.
- Agency for Toxic Substances, Disease Registry. *Addendum to the toxicological profile for arsenic*. Atlanta : U.S. Department of Health and Human Services, 2016.
- Holland RH, Wilson RH, Acevedo AR, McCall MS, Clark DA, Lanz HC. The cigarette smoke-arsenic-cancer of the lung problem. *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum* 1959 ; 15 : 608-11.
- Vahter M, Lind B. Concentrations of arsenic in urine of the general population in Sweden. *Sci Total Environ* 1986 ; 54 : 1-12.
- Pinto SS, Varner MO, Nelson KW, Labbe AL, White LD. Arsenic trioxide absorption and excretion in industry. *J Occup Med* 1976 ; 18 : 677-80.
- Marafante E, Vahter M. Solubility, retention and metabolism of intra-tracheally and orally administered inorganic arsenic compounds in the hamster. *Environ Res* 1987 ; 42 : 72-82.
- Crecelius EA. Changes in the chemical speciation of arsenic following ingestion by man. *Environ Health Perspect* 1977 ; 19 : 147-50.
- Kumana CR, Au WY, Lee NS, Kou M, Mak RW, Lam CW, *et al.* Systemic availability of arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 ; 58 : 521-6.
- Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* 2002 ; 133 : 77-82.
- Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1981 ; 48 : 111-8.
- Mappes R. Versuche zur Ausscheidung von Arsen im Urin. *Int Arch Occup Environ Health* 1977 ; 40 : 267-72.
- Subacz JL, Barnett MO, Jardine PM, Stewart MA. Decreasing arsenic bioaccessibility/bioavailability in soils with iron amendments. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2007 ; 42 : 1317-29.
- Freeman GB, Johnson JD, Killinger JM, Liao SC, Davis AO, Ruby MV, *et al.* Bioavailability of arsenic in soil impacted by smelter activities following oral administration in rabbits. *Fundam Appl Toxicol* 1993 ; 21 : 83-8.
- Freeman GB, Schoof RA, Ruby MV, Davis AO, Dill JA, Liao SC, *et al.* Bioavailability of arsenic in soil and house dust impacted by smelter activities following oral administration in cynomolgus monkeys. *Fundam Appl Toxicol* 1995 ; 28 : 215-22.
- Roberts SM, Munson JW, Lowney YW, Ruby MV. Relative oral bioavailability of arsenic from contaminated soils measured in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci* 2007 ; 95 : 281-8.


26. Diacomanolis V, Noller BN, Ng JC. Bioavailability and pharmacokinetics of arsenic are influenced by the presence of cadmium. *Chemosphere* 2014; 112 : 203-9.
27. Diacomanolis V, Noller BN, Ng JC. Interaction effects of lead on bioavailability and pharmacokinetics of arsenic in the rat. *Environ Geochem Health* 2013; 35 : 757-66.
28. Stanek EJ, Calabrese EJ, Barnes RM, Danku JM, Zhou Y, Kostecki PT, *et al.* Bioavailability of arsenic in soil: pilot study results and design considerations. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29 : 945-60.
29. Juhasz AL, Smith E, Weber J, Rees M, Rofo A, Kuchel T, *et al.* Application of an in vivo swine model for the determination of arsenic bioavailability in contaminated vegetables. *Chemosphere* 2008; 71 : 1963-9.
30. Lowney YW, Ruby MV, Wester RC, Schoof RA, Holm SE, Hui XY, *et al.* Percutaneous absorption of arsenic from environmental media. *Toxicol Ind Health* 2005; 21 : 1-14.
31. Lowney YW, Wester RC, Schoof RA, Cushing CA, Edwards M, Ruby MV. Dermal absorption of arsenic from soils as measured in the rhesus monkey. *Toxicol Sci* 2007; 100 : 381-92.
32. Delnomdedieu M, Basti MM, Otvos JD, Thomas DJ. Transfer of arsenite from glutathione to dithiols: a model of interaction. *Chem Res Toxicol* 1993; 6 : 598-602.
33. Benramdane L, Accominotti M, Fanton L, Malicier D, Vallon JJ. Arsenic speciation in human organs following fatal arsenic trioxide poisoning—a case report. *Clin Chem* 1999; 45 : 301-6.
34. Dang HS, Jaiswal DD, Somasundaram S. Distribution of arsenic in human tissues and milk. *Sci Total Environ* 1983; 29 : 171-5.
35. Hood RD, Vedel GC, Zaworotko MJ, Tatum FM, Meeks RG. Uptake, distribution and metabolism of trivalent arsenic in the pregnant mouse. *J Toxicol Environ Health* 1988; 25 : 423-34.
36. Bolliger CT, van Zijl P, Louw JA. Multiple organ failure with the adult respiratory distress syndrome in homicidal arsenic poisoning. *Respiration* 1992; 59 : 57-61.
37. Concha G, Vogler G, Lezcano D, Nermell B, Vahter M. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development. *Toxicol Sci* 1998; 44 : 185-90.
38. Pott WA, Benjamin SA, Yang RS. Pharmacokinetics, metabolism, and carcinogenicity of arsenic. *Rev Environ Contam Toxicol* 2001; 169 : 165-214.
39. Hopenhayn-Rich C, Smith AH, Goeden HM. Human studies do not support the methylation threshold hypothesis for the toxicity of inorganic arsenic. *Environ Res* 1993; 60 : 161-77.
40. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic*. Lyon : IARC, 2004.
41. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *Arsenic, metals, fibres and dusts IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol 100C*. Arsenic and arsenic compounds. Lyon : IARC, 2012.
42. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology* 2002; 181-182 : 211-7.
43. McCarty KM, Ryan L, Houseman EA, Williams PL, Miller DP, Quamruzzaman Q, *et al.* A case-control study of GST polymorphisms and arsenic related skin lesions. *Environ Health* 2007; 6 : 5.
44. Fujihara J, Soejima M, Yasuda T, Koda Y, Agusa T, Kunito T, *et al.* Global analysis of genetic variation in human arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (AS3MT). *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 243 : 292-9.
45. Gomez-Rubio P, Meza-Montenegro MM, Cantu-Soto E, Klimecki WT. Genetic association between intronic variants in AS3MT and arsenic methylation efficiency is focused on a large linkage disequilibrium cluster in chromosome 10. *J Appl Toxicol* 2010; 30 : 260-70.
46. Paiva L, Hernandez A, Martinez V, Creus A, Quinteros D, Marcos R. Association between GSTO2 polymorphism and the urinary arsenic profile in copper industry workers. *Environ Res* 2010; 110 : 463-8.
47. Song X, Geng Z, Li X, Zhao Q, Hu X, Zhang X, *et al.* Functional and structural evaluation of cysteine residues in the human arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase (hAS3MT). *Biochimie* 2011; 93 : 369-75.
48. Steinmaus C, Yuan Y, Kalman D, Atallah R, Smith AH. Intraindividual variability in arsenic methylation in a U.S. population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 : 919-24.
49. Styblo M, Delnomdedieu M, Thomas DJ. Mono- and dimethylation of arsenic in rat liver cytosol *in vitro*. *Chem Biol Interact* 1996; 99 : 147-64.
50. Sternowsky HJ, Moser B, Szadkowsky D. Arsenic in breast milk during the first 3 months of lactation. *Int J Hyg Environ Health* 2002; 205 : 405-9.
51. Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Low-level arsenic excretion in breast milk of native Andean women exposed to high levels of arsenic in the drinking water. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71 : 42-6.
52. Islam MR, Attia J, Alauddin M, McEvoy M, McElduff P, Slater C, *et al.* Availability of arsenic in human milk in women and its correlation with arsenic in urine of breastfed children living in arsenic contaminated areas in Bangladesh. *Environ Health* 2014; 13 : 101.
53. Fangstrom B, Moore S, Nermell B, Kuenstl L, Goessler W, Grander M, *et al.* Breast-feeding protects against arsenic exposure in Bangladeshi infants. *Environ Health Perspect* 2008; 116 : 963-9.
54. Verdon CP, Caldwell KL, Fresquez MR, Jones RL. Determination of seven arsenic compounds in urine by HPLC-ICP-MS: a CDC population biomonitoring method. *Anal Bioanal Chem* 2009; 393 : 939-47.
55. Horvat M, Slejkovec Z, Falnoga I. Arsenic: biomarkers of exposure and human biomonitoring. In : Knudsen LE, Merlo DF, eds. *Biomarkers and human biomonitoring*. Cambridge : RSC Pub, 2012.
56. Schindler BK, Esteban M, Koch HM, Castano A, Koslitz S, Canas A, *et al.* The European COPHES/DEMOCOPHES project: towards transnational comparability and reliability of human biomonitoring results. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217 : 653-61.
57. Société française de médecine du travail, Société française de toxicologie analytique, Société de toxicologie clinique, Garnier R, Nisse C, Barbeau D, *et al.* *Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques*. Recommandations de bonne pratique. Paris : INRS, 2016.
58. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1981; 48 : 71-9.
59. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 50 : 319-22.



60. Vahter M, Friberg L, Rahnster B, Nygren A, Noller P. Airborne arsenic and urinary excretion of metabolites of inorganic arsenic among smelter workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1986 ; 57 : 79-91.
61. Smith TJ, Crecelius EA, Reading JC. Airborne arsenic exposure and excretion of methylated arsenic compounds. *Environ Health Perspect* 1977 ; 19 : 89-93.
62. Offergelt JA, Roels H, Buchet JP, Boeckx M, Lauwerys R. Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med* 1992 ; 49 : 387-93.
63. Jakubowski M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Matczak W. Biological monitoring of occupational exposure to arsenic by determining urinary content of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 1998 ; 71 : S29-32.
64. Apostoli P, Bartoli D, Alessio L, Buchet JP. Biological monitoring of occupational exposure to inorganic arsenic. *Occup Environ Med* 1999 ; 56 : 825-32.
65. Walker S, Griffin S. Site-specific data confirm arsenic exposure predicted by the U.S. Environmental Protection Agency. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 : 133-9.
66. Calderon RL, Hudgens E, Le XC, Schreinemachers D, Thomas DJ. Excretion of arsenic in urine as a function of exposure to arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 : 663-7.
67. Agusa T, Kunito T, Minh TB, Kim Trang PT, Iwata H, Viet PH, *et al.* Relationship of urinary arsenic metabolites to intake estimates in residents of the Red River Delta, Vietnam. *Environ Pollut* 2009 ; 157 : 396-403.
68. Cho Y, Seo S, Choi SH, Lee S, Kim K, Kim HJ, *et al.* Association of arsenic levels in soil and water with urinary arsenic concentration of residents in the vicinity of closed metal mines. *Int J Hyg Environ Health* 2013 ; 216 : 255-62.
69. Cubadda F, D'Amato M, Mancini FR, Aureli F, Raggi A, Busani L, *et al.* Assessing human exposure to inorganic arsenic in high-arsenic areas of Latium: a biomonitoring study integrated with indicators of dietary intake. *Ann Ig* 2015 ; 27 : 39-51.
70. Hong YS, Ye BJ, Kim YM, Kim BG, Kang GH, Kim JJ, *et al.* Investigation of health effects according to the exposure of low concentration arsenic contaminated ground water. *Int J Environ Res Public Health* 2017 ; 14 : 1461.
71. Lauwerys RR, Hoet P. *Industrial chemical exposure. Guidelines for biological monitoring*, 3<sup>rd</sup> edition. London : Lewis Pub, 2001.
72. Orloff K, Mistry K, Metcalf S. Biomonitoring for environmental exposures to arsenic. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009 ; 12 : 509-24.
73. Aitio A, Hakala E, Pyy L. *Arsenic. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace*. Geneva : WHO, 1996.
74. Concha G, Vogler G, Nermell B, Vahter M. Intra-individual variation in the metabolism of inorganic arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 2002 ; 75 : 576-80.
75. Guindo Nignan M, Garnier R, Auger J, Ditchard D, Dossier E, Klein E, *et al.* Excrétion urinaire d'arsenic minéral, d'acide méthylarsinique et d'acide diméthylarsinique chez les travailleurs exposés à l'arsénite de gallium. *J Toxicol Clin Exp* 1992 ; 12 : 329-31.
76. Hughes MF. Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect* 2006 ; 114 : 1790-6.
77. Jiang G, Bi K, Tang T, Zhang Y, Ren H, Jiang F, *et al.* Effect of arsenic trioxide on cytokine expression by acute promyelocytic leukemia cells. *Chin Med J* 2003 ; 116 : 1639-43.
78. Saoudi A, Zeghnoun A, Bidondo ML, Garnier R, Cirimele V, Persoons R, *et al.* Urinary arsenic levels in the French adult population: the French National Nutrition and Health Study, 2006-2007. *Science Total Environ* 2012 ; 433 : 206-15.
79. Navas-Acien A, Francesconi KA, Silbergeld EK, Guallar E. Seafood intake and urine concentrations of total arsenic, dimethylarsinate and arsenobetaine in the U.S. population. *Environ Res* 2011 ; 111 : 110-8.
80. Fillol C, Dor F, Labat L, Boltz P, Le Bouard J, Mantey K, *et al.* Urinary arsenic concentrations and speciation in residents living in an area with naturally contaminated soils. *Sci Total Environ* 2010 ; 408 : 1190-4.
81. Davis MA, Signes-Pastor AJ, Argos M, Slaughter F, Pendergrast C, Punshon T, *et al.* Assessment of human dietary exposure to arsenic through rice. *Sci Total Environ* 2017 ; 586 : 1237-44.
82. He Y, Zheng Y. Assessment of *in vivo* bioaccessibility of arsenic in dietary rice by a mass balance approach. *Sci Total Environ* 2010 ; 408 : 1430-6.
83. Meharg AA, Williams PN, Deacon CM, Norton GJ, Hossain M, Louhling D, *et al.* Urinary excretion of arsenic following rice consumption. *Environ Pollut* 2014 ; 194 : 181-7.
84. Wu H, Grandjean P, Hu FB, Sun Q. Consumption of white rice and brown rice and urinary inorganic arsenic concentration. *Epidemiology* 2015 ; 26 : e65-7.
85. Reif JS, Tsongas TA, Mitchell J, Keefe TJ, Tessari JD, Metzger L, *et al.* Risk factors for exposure to arsenic at a hazardous waste site. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 1993 ; 3(Suppl 1) : 73-86.
86. Durand C, Sauthier N, Schwoebel V. Assessment of exposure to soils contaminated with lead, cadmium and arsenic near a zinc smelter. Cassiopee Study, France, 2008. *Environ Monit Assess* 2015 ; 187 : 352.
87. Mori M, Sato T, Yoshida H, Ohira Y, Itou Y, Shimizu S. Association of beer consumption with arsenic concentration in urine: a result from a cross-sectional study of the general Japanese population. *Environ Health Prev Med* 2016 ; 21 : 327-33.
88. Soleo L, Lovreglio P, Iavicoli S, Antelmi A, Drago I, Basso A, *et al.* Significance of urinary arsenic speciation in assessment of seafood ingestion as the main source of organic and inorganic arsenic in a population resident near a coastal area. *Chemosphere* 2008 ; 73 : 291-9.
89. Frery N, Armangaud A, Mestre D, Chayon A, Garnier R, Lasalle JL, *et al.* Exposition à l'arsenic de la population de la zone minière de Sal-signe, dans le sud de la France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000 ; 48 : S91-2.
90. Gebel TW, Suchenwirth RH, Bolten C, Dunkelberg HH. Human biomonitoring of arsenic and antimony in case of an elevated geogenic exposure. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 : 33-9.
91. Institut de veille sanitaire, Frery N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G. *Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Tome 1 : présentation générale de l'étude, métaux et métalloïdes*. Saint Maurice : INVS, 2010.
92. Navas-Acien A, Umans JG, Howard BV, Goessler W, Francesconi KA, Crainiceanu CM, *et al.* Urine arsenic concentrations and species excretion patterns in American Indian communities over a 10-year period: the Strong Heart Study. *Environ Health Perspect* 2009 ; 117 : 1428-33.
93. Kurtio P, Komulainen H, Hakala E, Kahelin H, Pekkanen J. Urinary excretion of arsenic species after exposure to arsenic present in drinking water. *Arch Environ Contam Toxicol* 1998 ; 34 : 297-305.

94. Yamauchi H, Takahashi K, Mashiko M, Yamamura Y. Biological monitoring of arsenic exposure of gallium arsenide- and inorganic arsenic-exposed workers by determination of inorganic arsenic and its metabolites in urine and hair. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989 ; 50 : 606-12.
95. Hindmarsh JT. Caveats in hair analysis in chronic arsenic poisoning. *Clin Biochem* 2002 ; 35 : 1-11.
96. Goulle JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Laine G, *et al.* Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int* 2005 ; 153 : 39-44.
97. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, *et al.* Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: a case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun Rev* 2017 ; 16 : 223-30.
98. Rodushkin I, Axelsson MD. Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part I. Analytical methodology. *Sci Total Environ* 2000 ; 250 : 83-100.
99. Goulle JP, Saussereau E, Mahieu L, Bouige D, Groenwout S, Guerbet M, *et al.* Application of inductively coupled plasma mass spectrometry multielement analysis in fingernail and toenail as a biomarker of metal exposure. *J Anal Toxicol* 2009 ; 33 : 92-8.
100. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel MT, Cassinat B, Delarue R, *et al.* Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2326-34.
101. Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Goulle JP. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. *J Anal Toxicol* 2013 ; 37 : 401-5.
102. Goulle JP, Le Roux P, Castanet M, Mahieu L, Guyet-Job S, Guerbet M. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 99 healthy children. *J Anal Toxicol* 2015 ; 39 : 707-13.
103. Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord – Pas-de-Calais region, Richeval C, Labat L, *et al.* Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: the IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health* 2017 ; 220 : 341-63.
104. Ding C, Pan Y, Zhang A, Wu B, Huang H, Zhu C, *et al.* Study of distribution and influencing factors of arsenic in whole blood and urine among population in 8 provinces in China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2014 ; 48 : 97-101.
105. Valentine JL, Kang HK, Spivey G. Arsenic levels in human blood, urine, and hair in response to exposure via drinking water. *Environ Res* 1979 ; 20 : 24-32.
106. Frery N, Fillol C, Garnier R, Falq G, Bidondo ML, Guldner L, *et al.* Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Étude ENNS 2006-2007. *Toxicol Anal Clin* 2017 ; 29 : 441-82.
107. Umweltbundesamt für Mensch und Umwelt, Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, *et al.* German environmental survey for children 2003/06 – GerES IV. Human biomonitoring. Levels of selected substances in blood and urine of children in germany. Dessau-Rosslau : UBA, 2008.
108. Schulz C, Wolf U, Becker K, Conrad A, Hunken A, Lüdecke A, *et al.* Kinder-Umwelt-Survey (KUS) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS), Erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007 ; 50 : 889-94.
109. Santé-Canada. *Cinquième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'enquête canadienne sur les mesures de la santé Cycle 5 (2016 à 2017)*. Ottawa : Santé-Canada, 2019.
110. Centers for Disease Control, Prevention. *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Updated tables. January 2019*. Atlanta : CDC, 2019.
111. Schoeters G, Colles A, den Hond E, Croes K, Vrijens J, Baeyens W, *et al.* The Flemish environment and health study (FLEHS), Second survey (2007-2011). Establishing reference values for biomarkers of exposure in the Flemish population. In : Knudsen LE, Merlo DF, eds. *Biomarkers an human biomonitoring*. Cambridge : RCS Pub, 2012.
112. Schulz C, Wolf U, Becker K, Conrad A, Hunken A, Lüdecke A, *et al.* Kinder-Umwelt-Survey (KUS) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz* 2007 ; 50 : 889-94.
113. Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Nong A, Krishnan K. Bio-monitoring equivalents for inorganic arsenic. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010 ; 58 : 1-9.
114. Tam GK, Charbonneau SM, Bryce F, Pomroy C, Sandi E. Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979 ; 50 : 319-22.
115. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Comparison of the urinary excretion of arsenic metabolites after a single oral dose of sodium arsenite, monomethylarsonate, or dimethylarsinate in man. *Int Arch Occup Environ Health* 1981 ; 48 : 71-9.
116. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodium metaarsenite by volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 1981 ; 48 : 111-8.
117. Ng JC, Qi L, Moore MR. HPLC measurement of harderoporphyrin in the harderian glands of rodents as a biomarker for sub-lethal or chronic arsenic exposure. *Toxicol Lett* 2002 ; 133 : 93-101.
118. Ng JC, Wang JP, Zheng B, Zhai C, Maddalena R, Liu F, *et al.* Urinary porphyrins as biomarkers for arsenic exposure among susceptible populations in Guizhou province, China. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005 ; 206 : 176-84.
119. Woods JS, Fowler BA. Effects of chronic arsenic exposure on hematopoietic function in adult mammalian liver. *Environ Health Perspect* 1977 ; 19 : 209-13.
120. Garcia-Vargas GG, Del Razo LM, Cebrian ME, Albores A, Ostrosky-Wegman P, Montero R, *et al.* Altered urinary porphyrin excretion in a human population chronically exposed to arsenic in Mexico. *Hum Exp Toxicol* 1994 ; 13 : 839-47.
121. Apostoli P, Sarnico M, Bavazzano P, Bartoli D. Arsenic and porphyrins. *Am J Ind Med* 2002 ; 42 : 180-7.
122. Liu FF, Wang JP, Zheng YJ, Ng JC. Biomarkers for the evaluation of population health status 16 years after the intervention of arsenic-contaminated groundwater in Xinjiang, China. *J Hazard Mater* 2013 ; 262 : 1159-66.
123. Marchiset-Ferlay N, Savanovitch C, Sauvart-Rochat MP. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water? *Environ Int* 2012 ; 39 : 150-71.
124. Centers for Disease Control, Prevention. *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Updated tables, volume one*. Atlanta : CDC, 2018.

## Annexe 1. Fiche de renseignements pour l'interprétation des résultats des dosages d'arsenic urinaire

Prescripteur de la surveillance biologique	
Nom du Médecin Prescripteur (ou Cachet du médecin) : .....	
Adresse : .....	
Téléphone : .....	
e-mail : .....	
Date de la prescription : ...../...../.....	
Identification du Préleveur de l'échantillon	
Nom du préleveur : .....	
Qualité du préleveur : .....	
Téléphone : .....	
e-mail : .....	
Recueil et transport de l'échantillon	
Date du prélèvement : - - / - - / - - - -	Heure du prélèvement : - - h - -
Lieu du prélèvement : A domicile / Au laboratoire	
Date d'envoi au laboratoire : - - / - - / - - - -	
S'agit-il de la première miction au lever ? : OUI/ NON	
Jour de prélèvement dans la semaine :	
Mode de transport : la Poste / transporteur /coursier du laboratoire	
Renseignements individuels	
Nom : .....	Prénom : .....
Sexe : féminin / masculin	Date de naissance : .... / .... / .....
<b>Tabagisme</b> : fumeur / non-fumeur	
Si fumeur actuel, nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement :	
Exposition passive à la fumée de fumeurs de l'environnement familial ou professionnel : OUI /NON	
<b>Lieu de séjour les 3 dernières semaines :</b>	
<b>Consommation au cours des 3 derniers jours :</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produits de la mer (poisson, coquillages, crustacés, surimi, œufs de poissons, salicorne, algues...) : OUI/ NON</li> </ul>	
Si oui, préciser quoi et quand	

- Riz : OUI/NON  
Si oui, préciser quand et sous quelle forme :
  
- Petits pots pour bébés : OUI/NON  
Si oui, préciser lesquels et quand :
  
- Légumes produits localement : OUI/NON  
Si oui, préciser lesquels et quand :
  
- Eau d'une source locale ou d'un puits, employée pour la boisson, ou la préparation d'aliments : OUI /NON  
Si oui, préciser pour quoi faire et quand :

**Comportements habituels**

- Onychophagie (ongles rongés) : OUI/ NON
  
- Géophagie (consommation de terre) ou pica (consommation de matières non comestibles) : OUI /NON
  
- Pouce sucé : OUI/NON
  
- Autres activités (sportives, de loisir, etc.), qui selon la personne ou sa famille, ont pu l'exposer à la poussière de sol ou à la terre au cours des 3 dernières semaines : OUI / NON
  
- Si oui, préciser lesquelles et quand.

MERCI DE VOS REPONSES/ ELLES SONT TRES IMPORTANTES POUR QUE VOTRE MEDECIN PUISSE INTERPRETER CORRECTEMENT LES RESULTATS DU PRELEVEMENT