



Exposition chronique à l' **arsenic** **hydrique** et risques pour la santé

Bilan des données épidémiologiques

Évaluation quantitative
des risques sanitaires en Auvergne



MINISTÈRE DE LA SANTÉ,
DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPÉES

DRASS Rhône-Alpes
CIRE Rhône-Alpes Auvergne
DRASS Auvergne
DDASS Allier, Puy-de-Dôme
et Haute-Loire



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé



Bilan des données épidémiologiques

Évaluation quantitative
des risques sanitaires en Auvergne



Coralie Ravault¹, Bruno Fabres², Martine Ledrans¹

Merci

A Alain Blineau³, Françoise Chasles⁴, Brigitte Cortier⁵, Corinne Drougard⁶, Armelle Mathieu⁶, Jean-Paul Message⁵ et Jacqueline Rolland⁴, sans qui l'évaluation des risques sanitaires dans leur région n'aurait pas été possible ;

A Nathalie Bonvallot¹, Frédéric Dor¹ et Marie-Odile Rambourg¹ pour leur aide dans la compréhension et la rédaction des aspects spécifiques de ce travail (toxicologie, évaluation de risque) ;

A Nadine Fréry¹ et Philippe Quénel¹, pour leur lecture attentive et critique de ce travail, ainsi qu'à Pascal Beaudeau¹ pour ses commentaires de dernière minute.

¹ Institut de Veille Sanitaire, Département Santé Environnement

² Cellule Interrégionale d'Epidémiologie d'Intervention Rhône-Alpes-Auvergne

³ Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales d'Auvergne

⁴ Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales de la Haute-Loire

⁵ Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales de l'Allier

⁶ Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales du Puy-de-Dôme



Résumé

Contexte et objectifs

L'arsenic est largement répandu dans la nature. Sa forme inorganique est classée toxique cancérigène certain pour l'homme depuis 1980 par le Centre International de Recherche sur le Cancer.

La concentration maximale admissible de l'arsenic dans les eaux destinées à la consommation humaine – où l'arsenic est essentiellement sous forme inorganique – est actuellement de 50 microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$). Elle sera abaissée à 10 $\mu\text{g/L}$ à la fin de l'année 2003, conformément aux évolutions réglementaires.

En France, plus de 200 000 personnes étaient desservies, en 1996, par des eaux dont la concentration en arsenic dépasse la future norme de 10 $\mu\text{g/L}$. A la suite de la demande de la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales du Puy-de-Dôme sur les risques encourus par les populations exposées à des teneurs en arsenic hydrique supérieures à 10 $\mu\text{g/L}$, deux axes de travail ont été développés qui font l'objet de ce rapport :

- 1) faire le point sur les connaissances épidémiologiques concernant les effets sanitaires liés à une exposition chronique d'arsenic hydrique ;
- 2) conduire une démarche d'évaluation des risques sanitaires en prenant comme zones d'étude trois départements d'Auvergne (Allier, Puy-de-Dôme, Haute-Loire).

Bilan des données épidémiologiques disponibles

La revue exhaustive des études épidémiologiques publiées entre 1968 et 2001 et ayant étudié la relation entre une exposition à l'arsenic hydrique et le risque de cancers, de maladies cardiovasculaires et de diabète non insulino-dépendant a montré que :

- L'arsenic hydrique est impliqué dans le développement de cancers de la vessie (en particulier du carcinome à cellules transitionnelles) et du poumon, en plus de carcinomes cutanés. La relation est considérée comme étant de nature causale par les experts du National Research Council aux Etats-Unis. Elle a été démontrée de façon constante dans des régions où les niveaux d'exposition à l'As hydrique sont très élevés, de l'ordre de plusieurs centaines de microgrammes par litre d'eau comme à Taiwan, au Chili ou en Argentine. Récemment, deux études ont mis en évidence une augmentation du risque pour ces cancers ainsi qu'une relation exposition-risque significative pour des niveaux d'exposition inférieurs à 50 $\mu\text{g/L}$.
- Le rôle de l'arsenic hydrique dans le développement d'atteintes vasculaires périphériques est bien connu. Les études épidémiologiques réalisées dans des populations fortement exposées tendent à montrer le rôle de l'arsenic hydrique dans le développement d'autres maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathies ischémiques, atteintes vasculaires cérébrales). Ces résultats doivent néanmoins être confirmés pour de faibles niveaux d'exposition.
- L'arsenic hydrique semble également impliqué dans le développement du diabète non insulino-dépendant à Taiwan et au Bangladesh. Des études analytiques et aux faibles niveaux d'exposition sont nécessaires pour conforter ces résultats.

Une caractéristique commune à toutes ces études est que l'exposition à l'arsenic hydrique a été mesurée de façon indirecte à partir de la concentration en arsenic dans les eaux distribuées.

L'arsenic interagit avec des composants cellulaires, perturbant son fonctionnement et induisant de multiples effets. Il pourrait être impliqué dans la survenue d'atteintes respiratoires non cancéreuses, d'atteintes neurologiques cognitives ou de dérèglements du système immunitaire.

Evaluation des risques sanitaires (ERS)

L'ERS a permis d'évaluer l'ampleur du problème posé par l'ingestion d'eau contaminée par de l'arsenic à des concentrations supérieures à la future norme de 10 µg/L dans l'Allier et le Puy-de-Dôme :

- En terme de taille de population potentiellement exposée, ce sont plus de 32 000 personnes dans l'Allier et près de 90 000 personnes dans le Puy-de-Dôme qui sont desservies par de l'eau contaminée par de l'arsenic à des concentrations supérieures à 10 µg/L.
- En terme de risques encourus pour les populations potentiellement exposées, les excès de risque individuels estimés sont élevés et supérieurs à l'excès de risque dit « acceptable » de 10^{-5} (un cas supplémentaire de cancer pour 100 000 habitants) retenu par l'OMS pour établir ses recommandations en matière de qualité des eaux de consommation pour les substances toxiques cancérogènes. Par ailleurs, les doses journalières d'exposition à l'arsenic d'origine hydrique sont supérieures à la dose journalière tolérable définie par l'US EPA (0,3 microgrammes par kilo de poids et par jour) alors même que les apports en arsenic inorganique par les autres apports alimentaires ne sont pas pris en compte.

Conclusion et recommandations

Compte tenu des connaissances épidémiologiques disponibles à ce jour et des résultats de l'évaluation des risques réalisée dans le Puy-de-Dôme et l'Allier, des mesures visant à réduire les niveaux d'arsenic dans les eaux à des niveaux inférieurs à 10 µg/L s'imposent dès à présent.

Par ailleurs, la surveillance exhaustive et continue de l'exposition est nécessaire pour améliorer la gestion de ce risque.

Des études épidémiologiques concernant le diabète et les cancers du poumon et de la vessie doivent être envisagées en France, afin de conforter les connaissances dans le domaine des expositions de faible niveau.

Sommaire

Contexte et objectifs	11
Chapitre I - L'arsenic hydrique : Etat des connaissances	13
1. Généralités sur l'arsenic	13
2. Données toxicocinétiques et toxicodynamiques	14
2.1. Absorption	14
2.1.1. <i>Arsenic inorganique</i>	14
2.1.2. <i>Arsenic organique</i>	14
2.2. Distribution	15
2.2.1. <i>Arsenic inorganique</i>	15
2.2.2. <i>Arsenic organique</i>	15
2.3. Transformation métabolique et élimination	15
2.3.1. <i>Arsenic inorganique</i>	15
2.3.2. <i>Arsenic organique</i>	15
2.4. Réactivité avec les composants cellulaires et tissulaires	16
2.4.1. <i>Arsenic inorganique</i>	16
2.4.2. <i>Arsenic organique</i>	16
2.5. Biomarqueurs	16
2.6. Conclusion	17
3. Caractérisation de l'exposition à l'arsenic inorganique en population générale	17
3.1. Voies d'exposition	17
3.1.1. <i>Ingestion</i>	17
3.1.2. <i>Inhalation</i>	18
3.1.3. <i>Voie cutanée</i>	18
3.2. Niveau d'exposition à l'arsenic et part de l'origine hydrique	18
3.2.1. <i>Ingestion d'arsenic total</i>	18
3.2.2. <i>Ingestion d'arsenic inorganique</i>	19
3.3. Conclusion	19
4. Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé	19
4.1. Recherche bibliographique	20
4.1.1. <i>Critères de sélection des articles</i>	20
4.1.2. <i>Caractéristiques des études épidémiologiques réalisées</i>	20

4.2. Pathologies cutanées	21
4.2.1. Lésions non cancéreuses (<i>hyperpigmentation, hyperkératose</i>)	21
4.2.2. Cancers	21
4.2.3. Conclusion	23
4.3. Cancers internes.....	23
4.3.1. Synthèse des études écologiques.....	23
4.3.2. Synthèse des études analytiques.....	26
4.3.3. Conclusion.....	31
4.4. Effets non cancérogènes.....	32
4.4.1. Maladies cardio-vasculaires	32
4.4.2. Diabète non insulino-dépendant	34
4.4.3. Les autres effets non cancérogènes.....	35
4.5. Conclusion	36
4.5.1. Les effets sanitaires liés à l'ingestion d'arsenic inorganique.....	36
4.5.2. De la connaissance épidémiologique à l'élaboration des normes pour l'arsenic hydrique.....	36

Chapitre II - Evaluation quantitative des risques sanitaires liés à l'exposition chronique à l'arsenic hydrique..... 39

1. Identification des dangers.....	39
2. Identification des VTR pour chaque danger identifié.....	39
3. Evaluation de l'exposition des populations à l'arsenic hydrique dans l'Allier, le Puy-de-Dôme et la Haute-Loire	40
3.1. Matériel et méthodes.....	40
3.1.1. Définition des sujets exposés et non exposés.....	40
3.1.2. Estimation de l'effectif et du niveau d'exposition des populations	41
3.1.3. Calcul des doses journalières d'exposition à l'arsenic hydrique	42
3.2. Résultats	43
3.2.1. Estimation de l'effectif et du niveau d'exposition des populations	43
3.2.2. Calcul des doses journalières d'exposition à l'arsenic hydrique	45
3.3. Discussion.....	46
4. Caractérisation des risques liés à l'arsenic hydrique dans l'Allier et le Puy-de-Dôme	47
4.1. Méthodes	47
4.1.1. Effets cutanés non cancérogènes (<i>hyperpigmentation, kératoses cutanées</i>).....	47
4.1.2. Cancers cutanés (<i>carcinomes baso et spino-cellulaires, maladie de Bowen</i>).....	48
4.2. Résultats	49
4.2.1. Effets cutanés non cancérogènes (<i>hyperpigmentation, kératoses cutanées</i>).....	49
4.2.2. Cancers cutanés (<i>carcinomes baso et spino-cellulaires, maladie de Bowen</i>).....	50
4.3. Discussion.....	51

Conclusions et recommandations	53
1. Conclusions.....	53
2. Recommandations	53
2.1. En termes de gestion.....	53
2.2. En termes de recherche	54
Annexes	55
Annexe 1. Bilan de la contamination en arsenic des eaux destinées à la consommation humaine en France métropolitaine, 1997	55
Annexe 2. Caractéristiques de l'exposition à l'arsenic hydrique des populations dans les études écologiques.....	59
Annexe 3. Arsenic hydrique et risque de cancer cutané (carcinomes, mélanomes).....	63
Annexe 4. Arsenic hydrique et risque de cancer des voies urinaires.....	69
Annexe 5. Arsenic hydrique et risque de cancer du poumon.....	79
Annexe 6. Arsenic hydrique et risque de maladies cardio-vasculaires (hors blackfoot disease).....	87
Annexe 7. Arsenic hydrique et risque de diabète non insulino-dépendant.....	95
Abréviations	101
Références	103

Contexte et objectifs

L'arsenic (As)¹ est largement répandu dans la nature. En population générale, les aliments solides et, dans une moindre mesure, l'eau constituent les deux principales sources d'exposition à l'As. Dans les aliments, l'As y est présent essentiellement sous forme organique, forme chimique moins toxique que la forme inorganique que l'on retrouve principalement dans l'eau. Dès les années 80, l'As inorganique (Asi) est classé cancérigène pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et par l'Agence de Protection de l'Environnement américaine (US EPA) [1, 2]. Deux localisations cancéreuses étaient alors bien identifiées : le carcinome cutané (par voie d'ingestion) et le cancer du poumon (par voie d'inhalation). Depuis, la recherche épidémiologique a permis d'identifier d'autres cancers liés à une exposition à l'As hydrique (cancers du poumon, de la vessie). Des atteintes non cancéreuses (atteintes cutanées, atteintes vasculaires périphériques, atteintes neurologiques) sont connues depuis longtemps pour être causées par l'As ; d'autres, telles le diabète ou les atteintes cardio-vasculaires, font l'objet d'études depuis quelques années seulement [3, 4].

En France, la concentration maximale admissible (CMA) pour l'As dans les eaux destinées à la consommation humaine (hors eaux minérales) est de 50 microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$) [5]. Conformément aux évolutions réglementaires, la CMA sera abaissée à 10 $\mu\text{g/L}$ à partir du 25/12/2003 [6, 7]. Des teneurs élevées en As dans les ressources en eau peuvent provenir d'une contamination d'origine naturelle ou industrielle. En France, les deux situations ont été rencontrées et ont fait l'objet d'investigations, à Ferrette dans le Haut-Rhin (contamination naturelle) et dans la région de Salsigne dans l'Aude (contamination liée à l'exploitation d'industries minières et métallurgiques) [8-10]. Le contexte géologique de Ferrette n'est pas isolé en France. Les départements bordant les zones géologiques dites de socle comme l'Allier, le Bas-Rhin, le Haut-Rhin, le Puy-de-Dôme, les Hautes-Pyrénées, les Vosges, la Moselle, peuvent présenter des teneurs en As hydrique d'origine naturelle élevées. Un bilan de la contamination des eaux de consommation par l'As a été entrepris en France en 1997, à partir des données de la base SISE-eaux [11]. Ce bilan, réalisé sur 44 départements (cf annexe 1), montrait que plus de 200 000 personnes étaient desservies par des eaux dont la concentration en As dépassait la future norme de 10 $\mu\text{g/L}$, la moitié habitant la région Auvergne.

En 1999, la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) du Puy-de-Dôme saisissait la Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie d'intervention (CIRE) Rhône-Alpes-Auvergne au sujet des risques encourus par les populations exposées à des concentrations en As supérieures à 10 $\mu\text{g/L}$ – situation rencontrée dans plusieurs communes de ce département.

Pour répondre à la demande des autorités sanitaires du Puy-de-Dôme et compte tenu des nouveaux dangers étudiés en relation avec une exposition chronique à l'As hydrique, deux axes de travail ont été développés, en collaboration avec la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) d'Auvergne, des DDASS du Puy-de-Dôme, de l'Allier et de la Haute-Loire et de la CIRE, et font l'objet de ce rapport :

¹ Les abréviations utilisées dans le texte sont regroupées dans le chapitre « Abréviations » page 101.

- 1) faire le point sur l'état actuel des connaissances épidémiologiques sur les effets sanitaires liés à une exposition chronique à l'As hydrique ;
- 2) conduire une démarche d'évaluation des risques sanitaires en prenant comme zones d'étude trois départements d'Auvergne (Allier, Puy-de-Dôme, Haute-Loire) afin de :
 - décrire l'exposition des populations de ces départements à l'As hydrique (effectifs de la population exposée et niveau d'exposition) ;
 - caractériser, pour les situations d'exposition identifiées, l'impact sanitaire sur les populations.

Chapitre I

L'arsenic hydrique : Etat des connaissances

L'As est un métalloïde largement répandu dans la nature. Il existe sous forme organique (lié à du carbone) ou inorganique, cette dernière forme étant plus toxique que la première [12].

L'objectif général de ce rapport est de s'intéresser à l'As hydrique, donc principalement à l'Asi. Cette première partie du rapport est structurée en quatre sections :

- La première présente les généralités sur l'As ;
- La deuxième est centrée sur les données toxicocinétiques et toxicodynamiques de l'Asi chez l'homme qui permettent de comprendre par quelles voies et sous quelles formes chimiques l'Asi présent dans l'eau pénètre dans l'organisme, dans quels organes il est retenu et par quels mécanismes il peut être toxique ; cette section est l'occasion de donner les éléments en faveur de la moindre toxicité de l'As organique (Aso) ;
- La troisième présente les voies et les sources d'exposition à l'As en population générale ; elle permet d'estimer quelle est la part de l'exposition à l'Asi qui est d'origine hydrique en population générale ;
- La quatrième présente la synthèse des données épidémiologiques concernant les effets sanitaires liés à l'exposition chronique à l'As hydrique.

1. Généralités sur l'arsenic

L'As est le 20^{ème} constituant de la croûte terrestre, présent à des concentrations de 2 milligrammes par kilogramme (mg/kg) en moyenne. Il est retrouvé à l'état de traces, en général, dans les roches, le sol, les sédiments, l'eau et l'air.

Il existe sous quatre valences (-3, 0, +3 et +5) mais sa forme élémentaire (valence 0) est peu fréquemment rencontrée dans la nature. L'As pentavalent est la forme stable rencontrée dans un environnement oxygéné.

Dans l'environnement, on rencontre en particulier :

- l'arséniate (Asi pentavalent ou AsV) et l'arsénite (Asi trivalent ou AsIII), dans l'eau ;
- l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA), produits du métabolisme de l'Asi chez l'homme (cf page 15) ;
- de nombreux autres composés organiques, dans les produits de la mer en particulier ; les plus importants sont cités dans le tableau 1.

TABEAU 1 : Principaux composés arséniés présents dans l'environnement

Arsenic	Nom	Abréviation
Inorganique	arséniate	AsV
	arsénite	AsIII
Organique	Acide monométhylarsonique	MMA
	Acide diméthylarsonique	DMA
	Asénobétaine	
	Arsénocholine	
	Oxyde de triméthylarsine	TMAO
	Ions tétraméthylarsonium	
	Diméthylarsinoyl-ribosides	
	Trialkylarsonio-ribosides	
	Sulfate de diméthylarsinoylribitol	

Source : IPCS, 2001 [12]

2. Données toxicocinétiques et toxicodynamiques

D'une façon générale, les données toxicologiques sont plus nombreuses pour l'Asi que l'Aso. Le métabolisme de l'As étant différent chez l'homme et chez l'animal, les données concernant l'étude du métabolisme chez l'homme ont été privilégiées.

2.1. Absorption

2.1.1. Arsenic inorganique

Dans l'air, l'Asi est fixé à des particules, de diamètre en général inférieur à deux micromètres. Lorsque les particules sont déposées sur l'arbre respiratoire, le taux d'absorption de l'Asi dépend fortement de la solubilité du composé arsénié. Des études réalisées chez des travailleurs exposés à l'As ont permis de démontrer l'absorption d'As par voie respiratoire mais pas de la quantifier [12].

L'absorption par voie gastro-intestinale est facile et rapide – plus de 90 % de l'AsIII et de l'AsV sont absorbés. Néanmoins, le taux d'absorption est plus faible si la solubilité du composé arsénié est plus faible et il dépend également du substrat (aliments, sol, eau, boisson) avec lequel il est ingéré. Il n'existe pas ou peu de données sur la biodisponibilité de l'Asi ingéré via les aliments [3].

L'absorption cutanée est faible lorsque la peau est intacte [3].

L'Asi passe facilement la barrière placentaire [12].

2.1.2. Arsenic organique

L'absorption par voie respiratoire n'a pas été étudiée chez l'homme. Toutefois, en milieu professionnel, chez les travailleurs exposés (épandage d'herbicides à base d'Aso), l'excrétion urinaire d'As est augmentée lorsqu'ils sont en activité et revient à un taux normal lorsqu'ils sont au repos [12].

L'absorption gastro-intestinale a été étudiée pour le MMA, le DMA et l'arsénobétaine. Elle est facile et rapide [12].

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme concernant l'absorption par voie cutanée ou le passage de la barrière placentaire [12].

2.2. Distribution

2.2.1. Arsenic inorganique

Dans le sang, il est fortement lié aux protéines plasmatiques et à la globine des hématies, grâce à sa forte affinité avec les groupes sulfhydryles. Sa demi-vie sanguine est d'une heure environ [3].

L'Asi est largement distribué dans le foie, les reins, les poumons, les muscles, la peau, les phanères, les os. La rétention d'As est maximale dans les cheveux et les ongles (0,02 à 1 milligramme par kilogramme de poids sec (mg/kg ps)) ou dans la peau et le poumon (0,01 à 1 mg/kg ps) [3]. Des études chez l'homme et chez l'animal suggèrent que l'Asi s'accumule avec l'âge [12].

L'As est présent dans les tissus principalement sous forme inorganique et, dans une moindre mesure, sous forme de DMA. Le MMA n'a été retrouvé que dans le foie et les reins [3, 12].

2.2.2. Arsenic organique

L'Aso, comme l'Asi, est éliminé rapidement du sang [12].

L'arsénobétaine se distribue de façon large dans les tissus mous et est éliminée sous forme inchangée en 24 heures dans les urines [12].

2.3. Transformation métabolique et élimination

2.3.1. Arsenic inorganique

L'Asi est réduit puis méthylié sous forme de MMA et de DMA. La méthylation se fait principalement au niveau hépatique mais la plupart des organes ont la capacité de méthyler l'Asi [3].

L'élimination de l'Asi se fait principalement par voie urinaire, avec une demi-vie de quatre jours environ. Dans les urines, on retrouve l'Asi principalement sous forme de DMA (55-75 %), mais également sous forme de MMA (10-20 %) et d'Asi (10-30 %). La répartition entre les différentes formes excrétées varie selon les populations étudiées en fonction de facteurs génétiques (certains groupes de sujets excrètent très peu de MMA ; ce phénomène pourrait être lié à un polymorphisme génétique de la méthyltransférase de l'As), de l'espèce chimique d'Asi absorbée, des caractéristiques de l'exposition (aiguë ou chronique, niveau faible ou élevé), de facteurs nutritionnels ou de diverses maladies [3, 12].

L'excrétion dans le lait est faible [12].

2.3.2. Arsenic organique

Le MMA et le DMA sont principalement excrétés sous forme inchangée dans les urines. L'arsénobétaine est éliminée sous forme inchangée et n'est donc pas métabolisée [12].

2.4. Réactivité avec les composants cellulaires et tissulaires

2.4.1. Arsenic inorganique

L'AsIII et l'AsV interagissent différemment avec les composants cellulaires et tissulaires. Il en résulte une distribution tissulaire et des mécanismes de toxicité différents pour ces deux composés [12].

L'AsV peut agir comme un analogue du phosphate. Ainsi, il se fixe plus facilement sur les os que l'AsIII et il peut perturber la synthèse d'ATP et inhiber la glycolyse.

L'AsIII a une affinité particulière pour les composés sulfhydryles constitutifs de nombreuses protéines ou enzymes. Il se fixe ainsi de façon privilégiée sur la peau et les phanères (kératine) et peut inhiber l'activité de certaines enzymes.

La toxicité différentielle entre l'AsIII et l'AsV n'apparaît néanmoins que pour une exposition à de fortes concentrations du composé. Après une exposition à de faibles concentrations d'AsIII ou d'AsV, la distribution dans les tissus, la rétention et la toxicité des deux composés sont similaires. En revanche, en cas d'exposition à de fortes concentrations, la rétention d'As est beaucoup plus importante s'il s'agit d'AsIII [12, 13].

2.4.2. Arsenic organique

Les composés organiques qui ont été étudiés interagissent peu (MMA et DMA) ou pas (arsénobétaine) avec les composants cellulaires et tissulaires [12].

2.5. Biomarqueurs

Trois biomarqueurs peuvent être utilisés :

- 1) La concentration en As dans les cheveux ou les ongles peut être utilisée comme biomarqueur d'une exposition passée à l'Asi, l'Aso s'y fixant peu ou pas. Cependant, l'interprétation et la comparaison des résultats peut être difficile en raison des possibilités de contamination externe (via l'eau ou l'air), de l'absence de standardisation dans les méthodes de recueil (les concentrations en As varient selon la localisation du cheveu prélevé) et des méthodes d'analyse (le lavage des phanères pour éliminer l'As déposé par voie externe est possible mais n'est pas toujours fiable et l'on ne sait pas distinguer l'As déposé par voie externe de l'As incorporé par voie interne). En revanche, les mesures dans les phanères sont intéressantes pour détecter une exposition à l'As et déterminer la date d'une exposition aiguë (intérêt de l'analyse segmentaire des cheveux) [3, 12].
- 2) L'As mesuré dans le sang peut être utilisé comme biomarqueur d'une exposition très récente ou d'une exposition chronique et stable à l'As mais les techniques de dosage ne permettent pas de distinguer l'Asi de l'Aso [3].
- 3) Dans les urines, le dosage des espèces chimiques d'As techniquement mesurables (AsIII+AsV+MMA+DMA) est le biomarqueur le plus représentatif d'une exposition à l'Asi. Il reflète une exposition récente (un an) à l'Asi, qu'elle soit par inhalation ou par ingestion. Des restrictions alimentaires (produits de la mer) durant les deux ou trois jours précédant le dosage sont indispensables pour que le dosage soit valide. Le dosage de la créatinine est indispensable pour exprimer les résultats. On peut noter que lorsque les concentrations en espèces chimiques sont inférieures à 5 µg/L, les techniques de dosage posent des problèmes d'exactitude et de précision [3, 12].

2.6. Conclusion

L'Asi est plus toxique que l'Aso pour l'homme parce qu'il est plus métabolisé et plus réactif avec les composés cellulaires ou tissulaires que l'Aso, même si les données toxicologiques humaines sont limitées pour ces derniers.

Dans les études épidémiologiques portant sur les effets de l'Asi, il n'apparaît pas utile de connaître la spéciation chimique de l'Asi, la plus forte toxicité de l'AsIII n'apparaissant que pour des niveaux d'exposition élevés [12, 13].

Le dosage urinaire des espèces chimiques inorganiques de l'As, du MMA et du DMA est le biomarqueur d'une exposition à l'Asi le plus intéressant. Ce biomarqueur peut être utilisé dans les études épidémiologiques si l'exposition chronique à l'As hydrique est stable dans le temps.

3. Caractérisation de l'exposition à l'arsenic inorganique en population générale

3.1. Voies d'exposition

3.1.1. Ingestion

Dans l'eau, l'As est principalement sous forme d'Asi. Le pH et les conditions d'oxydo-réduction sont deux facteurs qui déterminent la forme chimique, trivalente ou pentavalente, sous laquelle l'Asi est présent. Dans les eaux de surface, l'Aso peut être présent en quantité non négligeable (jusqu'à 20 % de l'As total) en raison de l'activité microbienne [12].

Les concentrations en As sont en général inférieures à 10 µg/L mais peuvent atteindre des valeurs importantes en raison de la proximité de sources naturelles et/ou anthropiques de contamination des milieux (tableau 2). En particulier, la contamination des ressources en eau peut avoir deux causes :

- L'As fait partie de la composition de plus de 200 minerais (l'arsénopyrite (FeAsS) est le plus fréquent). La dissolution des minerais contenant de l'As, présents dans des zones fortement minéralisées (les zones d'activité géothermale, les zones volcaniques, les zones d'activité minière et en particulier aurifère), est à l'origine d'une contamination naturelle. En France, des zones à risque ont été identifiées dans le Massif Central, dans les Vosges et dans les Pyrénées.
- Les principaux processus industriels à l'origine d'une contamination de l'eau par l'Asi sont les exploitations minières, la fusion des métaux non ferreux et l'utilisation de combustibles fossiles. L'Asi est également produit pour le traitement de protection du bois (arséniate double de cuivre et de chrome) (70 % de la production), la préparation de produits chimiques destinés à l'agriculture (22 %) et son usage dans diverses industries (verre, produits pharmaceutiques, alliages non ferreux, ...) [12].

TABLEAU 2 : Arsenic hydrique : concentrations « habituelles » et extrêmes dans les eaux douces

Type d'eau	Concentrations « habituelles » (µg/L)	Situation extrême de contamination	
		Concentration maximale observée (µg/L)	Source de contamination principale
Eaux profondes	1-2	3 000	Fonds géologique
Eaux de surface (rivières, lacs)	<10	5 000	Anthropique

Source : IPCS, 2001 [12]

Dans les aliments, on retrouve de l'As sous forme organique et inorganique en proportion variable selon le produit [3]. Les aliments les plus riches en As total sont les produits de la mer avec en moyenne, plus de 1 662 microgrammes par kilogramme de poids sec ($\mu\text{g}/\text{kg ps}$). Pour certaines viandes ou céréales, des teneurs extrêmes de plus de 350 $\mu\text{g}/\text{kg ps}$ peuvent être trouvées mais, en moyenne, elles sont très inférieures (de l'ordre de 24 $\mu\text{g}/\text{kg ps}$) à celles des produits de la mer.

La proportion d'Asi est très variable selon les aliments : elle se situe entre 0 et 10 % pour les produits de la mer (en général inférieure à 1 %), elle est inférieure à 10 % pour les fruits et les légumes, mais elle peut atteindre 75 % pour certaines viandes ou céréales. Les données sont néanmoins limitées et pour de nombreux aliments, on ne connaît pas la spéciation chimique de l'As.

3.1.2. Inhalation

Dans l'air, l'As est surtout présent sous forme inorganique et fixé à des particules. La dispersion de l'As se fait plus ou moins loin à partir de sa source d'émission en fonction de la taille des particules et des conditions météorologiques (vent, pluie). Le temps moyen de résidence de l'As dans l'atmosphère a été estimé à 9 jours. Les concentrations dans l'air varient selon l'environnement industriel mais sont de l'ordre du nanogramme par mètre cube (ng/m^3) (tableau 3).

TABLEAU 3 : Arsenic dans l'air : concentrations observées en zone rurale, urbaine et industrielle

Zone considérée	Concentration en As (ng/m^3)
Zone rurale	0,2-1,5
Zone urbaine	0,5-3
Zone industrielle	<50

Source : IPCS, 2001 [12]

Le **tabac** contient de l'Asi. La consommation de 40 cigarettes par jour entraîne l'inhalation d'environ 10 μg d'Asi.

3.1.3. Voie cutanée

La voie cutanée peut être considérée comme une voie d'exposition négligeable lorsque la peau est indemne de toute lésion [12].

3.2. Niveau d'exposition à l'arsenic et part de l'origine hydrique

Pour un individu non exposé professionnellement, la principale voie d'exposition à l'As est l'ingestion par le biais des aliments ou de l'eau de boisson.

3.2.1. Ingestion d'arsenic total

Un individu ingère entre 20 et 300 microgrammes par jour ($\mu\text{g}/\text{j}$) d'As total selon les pays (53 $\mu\text{g}/\text{j}$ en Grande-Bretagne, 63 $\mu\text{g}/\text{j}$ aux USA) [3, 12]. En France, une étude de la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) a estimé à 109 $\mu\text{g}/\text{j}$ l'ingestion d'As total par individu [14]. A titre de comparaison, dans la région sud-ouest de Taiwan, où les populations sont très fortement exposées à l'As d'origine hydrique, une ingestion journalière de l'ordre de 1 000 $\mu\text{g}/\text{j}$ d'As total a été estimée [15].

3.2.2. Ingestion d'arsenic inorganique

L'ingestion journalière d'Asi est difficile à estimer. Elle varie selon les habitudes alimentaires et la concentration en Asi dans les eaux de boisson.

Lors d'un repas, on considère que 100 % de l'As d'origine hydrique et que 25 % de l'As d'origine alimentaire (eaux de boisson exclues) sont de l'Asi. Aux Etats-Unis, il a été estimé qu'au maximum 13 µg d'Asi était ingéré par le biais des aliments (hommes, 60-65 ans) par jour [3]. En France, le chiffre de 11 µg/j a été estimé [14].

3.3. Conclusion

En population générale, la principale voie d'exposition à l'Asi est l'ingestion. Dans les pays où la concentration en As dans les eaux de boisson dépasse 50 µg/L, on peut considérer que l'apport par les autres aliments est négligeable (si l'on boit 2 litres par jour (L/j) d'eau contaminée à 50 µg/L, on ingère 100 µg d'Asi et la part alimentaire est faible en regard, de l'ordre de 10 %).

En revanche, plus la concentration en As dans l'eau diminue (et ce sont ces situations d'exposition qui sont rencontrées en France), plus l'apport alimentaire ainsi que celui du tabac sont importants à évaluer si l'on souhaite étudier les effets de l'Asi sur la santé humaine.

4. Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé

L'Asi est un toxique classé cancérigène certain avec des preuves suffisantes chez l'homme par le CIRC depuis 1980 mais ses effets à long terme sont connus depuis beaucoup plus longtemps [1, 16].

Les effets cancérigènes de l'Asi sont décrits depuis le XIX^{ème} siècle. Des cancers de la peau, du poumon, du foie et de la vessie sont survenus chez des sujets exposés à de l'Asi par voie gastro-intestinale (médicaments (solution de Fowler), eau, vin contaminé) ou respiratoire (exposition professionnelle) [3, 16]. L'ingestion d'Asi d'origine hydrique est également impliquée dans la survenue d'une maladie vasculaire périphérique grave – maladie connue sous le nom de « blackfoot disease » (BFD) ou maladie du pied noir. Cette maladie a pour la première fois été décrite en 1954 dans le sud-ouest de Taiwan, région où l'eau de puits contaminés par l'As à des teneurs très élevées (plusieurs centaines de microgrammes par litre) est utilisée pour l'alimentation depuis les années 20 par les populations.

La première enquête épidémiologique concernant les effets sanitaires de l'exposition à l'As hydrique en population générale a étudié les lésions cutanées – cancéreuses et non cancéreuses – et la BFD à Taiwan dans les années 60 [15, 17]. Depuis le milieu des années 80, les études épidémiologiques se sont multipliées. Elles ont porté essentiellement sur les cancers internes dans un premier temps puis leur champ d'investigation s'est étendu (pathologies cardio-vasculaires, diabète non-insulino dépendant (DNID), etc...). Alors que les premières enquêtes ont été réalisées dans des régions où la population est fortement exposée – i.e. à des concentrations en As hydrique supérieures à 100 µg/L (sud-ouest de Taiwan, Argentine, Nord du Chili, etc), des publications récentes ont concerné des populations exposées à des teneurs en As hydrique inférieures à 100 µg/L.

L'objectif principal de ce chapitre est de présenter une synthèse des études épidémiologiques publiées depuis 1968 – date de la première publication – en ce qui concerne les cancers, les maladies cardio-vasculaires et le DNID en raison de la gravité et du poids socio-économique de ces pathologies. Les autres pathologies induites par l'As hydrique ne sont que citées. Des organismes nationaux ou internationaux ont récemment publié des rapports sur le sujet [3, 4, 12, 13] ; le CIRC prévoit également de réévaluer la toxicité de l'Asi à l'automne 2002.

4.1. Recherche bibliographique

4.1.1. Critères de sélection des articles

Les articles concernant l'étude des cancers, des pathologies cardio-vasculaires (hors BFD) et du DNID ont été sélectionnés sur les critères suivants :

- type d'article : article original concernant les résultats d'une étude épidémiologique publiée dans une revue scientifique, en langue anglaise ou française ;
- type de population : population générale, tous âges ;
- voie et source d'exposition : ingestion d'As d'origine hydrique.

Tous les articles répondant à ces critères et recensés soit dans l'un des rapports publiés récemment par le National Research Council (NRC) ou par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [3, 4, 12], soit dans la base de données Medline®, entre 1968 et décembre 2001, ont été inclus.

Pour les autres effets sanitaires, les informations sont issues des deux rapports publiés par l'OMS et le NRC en 2001 [3, 4, 12].

4.1.2. Caractéristiques des études épidémiologiques réalisées

Trente-trois articles originaux au total ont été recensés. Neuf articles sur les 33 concernaient des enquêtes réalisées dans des situations d'exposition permettant d'étudier le risque de pathologie pour des concentrations en As hydrique inférieures à 50 µg/L.

Protocoles d'enquêtes utilisés pour étudier la relation arsenic-santé

Quatorze articles présentaient les résultats d'études écologiques et 19 d'études analytiques (enquêtes transversales, cas-témoins ou de cohorte).

Les études écologiques ont pour objectif de détecter des variations dans le temps et dans l'espace de l'occurrence d'une maladie et de relier ces variations à des facteurs environnementaux ou sociaux en général. Elles permettent de générer des hypothèses. Elles utilisent des indicateurs d'exposition et de santé agrégés, c'est-à-dire mesurés au niveau d'un groupe d'individus défini ; dans les études qui nous intéressent, le groupe d'individus est défini par l'existence d'un niveau d'exposition donné à l'As hydrique.

Les études analytiques ont pour objectif de répondre à la question : « existe-t-il une association entre une exposition donnée et un effet sanitaire donné ? » et, si oui, de préciser quelle est la force de cette association, voire de rechercher une relation entre un niveau d'exposition croissant et un niveau de risque croissant (recherche d'une relation exposition-risque). Les données d'exposition et de santé sont mesurées au niveau de l'individu. Le protocole de ces études est fait pour estimer la valeur du risque de pathologie associée à l'exposition étudiée de façon non biaisée, c'est-à-dire la valeur la plus proche de la réalité. On distingue trois types d'études analytiques :

- les études transversales, dans lesquelles l'exposition et la maladie sont mesurées à un instant t donné ;
- les études cas-témoins, dans lesquelles on mesure rétrospectivement l'exposition chez des sujets atteints de la pathologie étudiée (les cas) et chez des sujets indemnes (les témoins) ;
- les études de cohorte, dans lesquelles on suit dans le temps des sujets pour lesquels l'exposition (ou la non exposition) est connue au début de l'enquête.

Mesure de l'exposition des populations étudiées

Dans les études écologiques, les mesures de l'exposition sont agrégées. Les informations qui ont permis de définir les zones d'étude dans les pays où ce type d'enquête a eu lieu (Taiwan, Chili, Argentine, Australie, Belgique) figurent en annexe 2.

Contrairement aux études écologiques, l'exposition à l'As hydrique peut être mesurée au niveau individuel dans les études analytiques. Cependant, dans la quasi totalité des études analytiques, on peut noter :

- Que les auteurs ont utilisé la concentration en As dans les eaux distribuées comme indicateur d'exposition, pondéré, dès que possible, par des informations concernant l'historique résidentiel (lieu et durée). Une seule étude a tenu compte de la quantité d'eau ingérée déclarée par le sujet [18].
- Que les auteurs disposaient exceptionnellement de séries de données temporelles pour la mesure de la concentration en As dans les eaux distribuées. L'exemple du Chili, où des campagnes de prélèvements régulières ont été faites depuis 1950, est une exception [19].

Autrement dit, dans les études analytiques, on ne dispose pas de la dose d'exposition à l'As d'origine hydrique et, pour interpréter les résultats obtenus dans ces études, deux hypothèses fortes sont faites :

- Les populations exposées à l'As hydrique consomment l'eau contaminée par l'As et le volume d'eau consommé ne varie pas entre les sujets.
- La mesure de la concentration en As de l'eau d'un réseau de distribution donné est représentatif de la mesure moyenne de ce réseau au cours du temps.

4.2. Pathologies cutanées

Les atteintes cutanées qui surviennent lors d'une exposition à l'Asi sont bien connues et sont caractéristiques. Elles ont fait l'objet, avec la BFD, de la première étude épidémiologique dans les années 60 dans le sud-ouest taiwanais [15, 17].

4.2.1. Lésions non cancéreuses (hyperpigmentation, hyperkératose)

Ces lésions présentent des caractéristiques descriptives spécifiques d'une exposition chronique à l'Asi et ont été décrites pour une exposition par voie respiratoire ou digestive [3].

Les lésions d'hyperpigmentation sont les premières à apparaître. Elles ont été décrites dans des pays où les concentrations en As hydrique sont de l'ordre de plusieurs centaines de microgrammes par litre d'eau, comme dans le sud-ouest de Taiwan, au nord du Chili ou au Bangladesh. Ces lésions peuvent apparaître six mois à trois ans après une ingestion de 0,04 milligrammes par kilogramme de poids et par jour (mg/kg-j) d'As hydrique ou cinq à quinze ans après une ingestion de 0,01 mg/kg-j d'As hydrique [3].

Néanmoins, récemment, deux études épidémiologiques, dont les résultats demandent à être confirmés en raison de faiblesses méthodologiques, ont suggéré que ces lésions pouvaient apparaître pour une exposition à des concentrations en As hydrique inférieures à 100 µg/L [4].

4.2.2. Cancers

Entre 1968 et 2001, douze publications fournissent des résultats de onze études épidémiologiques sur les cancers cutanés. Huit avaient un protocole écologique [20-27], et trois un protocole analytique [15, 17, 28, 29]. Les principaux résultats figurent en annexe 3.

Carcinome cutané

Le carcinome cutané est le type histologique classiquement induit par une exposition chronique à l'Asi. Il s'agit de la maladie de Bowen (carcinome in situ ou intra-épithélial), du carcinome baso-cellulaire ou du carcinome spino-cellulaire, qui se développent parfois, mais pas de façon systématique, sur des lésions d'hyperkératose pré-existantes. Lorsqu'ils sont multiples et surviennent dans des zones non exposées au soleil, ces cancers sont caractéristiques d'une exposition chronique à l'Asi, qu'elle soit d'origine hydrique, médicamenteuse ou professionnelle [3, 16]. Dans l'étude taiwanaise de Tseng et coll par exemple, 75 % des 418 cancers observés touchaient des parties du corps non exposées au soleil et 99 % des sujets présentaient des lésions multiples [15, 17, 30].

L'étude Taiwanaise de Tseng et coll, mise en place en 1965, est la première étude épidémiologique à avoir étudié les effets (en l'occurrence les carcinomes cutanés) liés à une exposition à l'As hydrique [15, 17]. Cette étude de prévalence a concerné 40 421 personnes exposées à des concentrations en As hydrique très élevées (pour 50 % des prélèvements, les concentrations étaient comprises entre 400 et 700 µg/L) et 7 500 personnes non exposées. Cette étude a montré une relation exposition-risque entre le niveau de concentration en As dans les puits (faible : < 300 µg/L, moyen : 300-600 µg/L, fort : > 600 µg/L) et la prévalence du cancer cutané dans les trois classes d'âge 20-39, 40-59, et plus de 60 ans. Chez les témoins, pour lesquels la concentration en As hydrique était inférieure à 17 µg/L, aucun cancer cutané n'a été mis en évidence.

Sur la base des données de l'étude de Tseng et coll, une valeur toxicologique de référence (VTR) a été établie par l'US EPA en 1988, sous l'hypothèse d'une relation linéaire entre la dose d'As hydrique ingérée et le risque de carcinome cutané [2]. La linéarité de la relation est un des points de discussion importants concernant cette VTR. Deux arguments remettent en cause cette hypothèse :

- Tout d'abord, l'Asi n'est pas considéré comme un initiateur de cancer, hypothèse de base pour considérer comme linéaire une relation dose-réponse entre une exposition et un risque cancérigène. Il agirait plutôt à une phase tardive de la cancérogenèse comme promoteur et activateur de la prolifération cellulaire [3].
- Ensuite, les résultats d'une étude cas-témoins américaine, portant sur le risque de carcinomes baso-cellulaires et spino-cellulaires en lien avec une exposition à l'As hydrique à des niveaux d'exposition inférieurs à 50 µg/L, suggèrent l'existence d'une relation dose-réponse à seuil [29, 31]. Dans cette étude, l'indicateur d'exposition était la concentration en As dans les ongles des doigts de pied ; la valeur de la concentration en As dans les ongles pour laquelle un seuil a été montré correspondrait à une concentration en As hydrique de 30 à 50 µg/L [4]. Ce chiffre est à considérer avec prudence, en particulier parce qu'il reflète une exposition relativement récente (un an maximum) et que le temps de latence nécessaire pour le développement du cancer cutané est d'au moins 10 ans.

En l'absence de connaissances précises des mécanismes d'action cancérigènes de l'Asi, et dans un souci d'être le plus conservateur possible, l'US EPA recommande de garder l'hypothèse de linéarité pour le calcul des VTR des cancers liés à l'As hydrique [3].

On pourra enfin noter que les trois études écologiques de mortalité, mises en place au Chili et en Argentine, ont montré une surmortalité par carcinome cutané chez les populations exposées comparées à une population de référence, régionale ou nationale, considérée comme non exposée [23-25]. Les sujets exposés avaient entre 1,5 fois (hommes, Argentine) et 7,7 fois (hommes, Chili) plus de risque de décéder que la population de référence, selon les études. Une relation exposition-risque statistiquement significative était mise en évidence dans deux études taiwanaises [21, 22]. Le carcinome cutané a une létalité faible s'il est pris en charge précocement. La surmortalité observée au Chili peut s'expliquer par l'absence de diagnostic précoce (la population chilienne étudiée est plus pauvre que la population argentine) ou par la co-existence d'autres pathologies plus létales induites par l'As, en particulier les cancers internes.

Mélanome cutané

Le mélanome cutané n'est pas un cancer classiquement relié à une exposition à l'As hydrique. Trois études écologiques, deux taiwanaises et une australienne, et une étude américaine analytique ont néanmoins étudié le risque de mélanome cutané et/ou de cancers des tissus conjonctifs et tissus mous. Dans les études taiwanaises, le risque de décès des populations exposées par ce type de cancer était plus de cinq fois celui de la population nationale ou régionale [20, 26]. Dans l'étude australienne, la population exposée avait 1,4 fois plus de risque de développer ce type de cancer par rapport à la population nationale [27]. L'étude de cohorte américaine de Lewis et coll, qui concernait des mormons dont la mortalité a été comparée à la population blanche de l'ensemble de l'Utah, était négative [28]. Les résultats des études écologiques taiwanaises sont à garder en mémoire puisque ce sont des études qui, sur le plan méthodologique, sont solides, et ont permis d'émettre de nombreuses hypothèses quant au rôle de l'As hydrique dans la survenue de cancers internes.

4.2.3. Conclusion

Les atteintes cutanées non cancéreuses et les carcinomes cutanés présentent des caractéristiques cliniques spécifiques d'une exposition chronique à l'Asi.

Ces pathologies surviennent classiquement pour des niveaux d'exposition à l'As hydrique élevés. Cependant, deux études suggèrent que les lésions non cancéreuses pourraient survenir pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 µg/L et l'étude de Karagas et coll, aux Etats-Unis, suggère l'augmentation du risque de carcinomes cutanés, en particulier de carcinomes spino-cellulaires, à partir d'un seuil d'exposition qui a été estimé à 30-50 µg/L. Ce résultat, qui doit être confirmé, mérite d'être souligné puisque l'existence d'une relation dose-réponse à seuil pour les cancers liés à l'exposition à l'As hydrique fait l'objet de débat depuis plus de 10 ans.

4.3. Cancers internes

Les effets cancérigènes sont bien documentés sur le plan épidémiologique, avec 20 articles recensés. Sept études (deux écologiques et cinq analytiques) ont permis de disposer de résultats pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 µg/L.

4.3.1. Synthèse des études écologiques

Entre 1985 et 2001, douze articles ont été recensés, correspondant à dix études écologiques réalisées dans cinq pays différents (Taiwan (5), Argentine (1), Chili (2), Australie (1) et Belgique(1)). Huit étaient des études de mortalité [20-26, 32-34] et deux des études d'incidence [27, 35]. Les cancers les plus étudiés (plus de la moitié des études) ont été les cancers de la vessie, du rein, du poumon, de la peau, du foie, du côlon, de l'estomac, de la prostate et les leucémies. Les principaux résultats concernant les cancers des voies urinaires et du poumon sont présentés dans les annexes 4 et 5.

Matériel et méthode

Dans ces études, la définition de la population exposée était basée sur la connaissance des teneurs en As dans les systèmes d'alimentation en eau (mesures réalisées lors de campagnes de prélèvements systématiques ou par les auteurs). Parfois, les teneurs en As dans les sols [27] ou dans les liquides biologiques [34] ont été utilisées pour affiner la définition des classes d'exposition à l'As. Une seule étude écologique, à Taiwan, a utilisé comme indicateur d'exposition à l'As hydrique le type de puits utilisés (puits artésiens (exposition forte), puits

superficiels (pas d'exposition), mixte) [20]. L'annexe 2 présente les informations qui ont permis de définir les zones d'étude dans les pays où ce type d'enquête a eu lieu (Taiwan, Chili, Argentine, Australie, Belgique).

Les études menées à **Taiwan** sont les plus solides sur le plan méthodologique :

- Du fait des caractéristiques de la population étudiée :
 - la plupart des études ont concerné la population vivant dans le sud-ouest de l'île, qui est une population de taille importante, stable et homogène d'un point de vue socio-économique. Par ailleurs, cette population est pauvre et a priori n'avait pas les moyens de consommer de l'eau provenant d'autres sources que celle des puits contaminés. Lors de leur première étude dans les années 60, Tseng et coll ont néanmoins noté que certaines populations ne consommaient pas l'eau des puits car elles la savaient contaminée par l'As [15].
 - Deux études ont concerné l'ensemble de l'île de Taiwan [22, 35]. Les auteurs ont tenu compte des différences de style de vie des populations vivant en milieu rural ou urbain soit par exclusion, soit par ajustement sur des indices d'industrialisation ou d'urbanisation dans leurs analyses.
- Du point de vue de la qualité et de l'exhaustivité des données de santé : la source de données est les certificats de décès, sauf pour l'étude de Guo et coll [35] où un registre a été utilisé. Dans tous les cas, les auteurs notent l'exhaustivité du recueil de l'information, le contrôle de ces informations sur les certificats de décès et la vérification anatomo-pathologique des cancers diagnostiqués (plus de 85 % des cas).
- Du point de vue de l'analyse, en particulier concernant le choix de la population de référence :
 - Dans les différentes études, celle-ci était proche de la population étudiée du point de vue du niveau socio-économique.
 - Dans l'étude de Tsai et coll, la mortalité de la population étudiée a été comparée à celle de deux populations de référence, l'une nationale, l'autre régionale. Les résultats différaient peu selon la population de référence choisie, soulignant le rôle probablement peu important des habitudes de vie et du niveau socio-économique dans les risques observés [26].

Concernant la définition des zones et des populations exposées dans les études taiwanaises, on pourra noter :

- Du fait de la stabilité et du niveau socio-économique des populations du sud-ouest de l'île, celles-ci ont probablement été exposées à l'As hydrique depuis les années 20 ;
- Les niveaux d'exposition à l'As hydrique sont très élevés et les auteurs ont en général utilisé des classes d'exposition larges ; les erreurs de classement par rapport à l'exposition ne sont donc probablement pas importantes, et ce, malgré l'absence d'historique des données concernant l'As hydrique. En effet, les données sur l'As hydrique proviennent toutes de deux campagnes de prélèvements, l'une réalisée en 1964-1966, l'autre en 1974-1976 et il est difficile de dire si ces données sont représentatives d'une exposition moyenne sur la vie entière.

Les études menées au **Chili** ont concerné la population de la région II (zone exposée). Ces études présentent l'avantage de disposer de données sur l'exposition à l'As hydrique depuis les années 50. Plusieurs remarques peuvent néanmoins être faites :

- Dans la zone minière de Calama-Chuquicamata, l'exposition par voie respiratoire n'est pas négligeable. Des concentrations aériennes en As de 2,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en 1986 et de 1,16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en 1992 ont été relevées [23], correspondant à des doses d'exposition de 48 et de 23 $\mu\text{g}/\text{j}$ respectivement chez un adulte respirant 20 m^3 d'air par jour.
- La population exposée est une population jeune qui ne vient dans la région II que pour y travailler. Au moment de la retraite, ils repartent en majorité dans d'autres régions du Chili. Par ailleurs, les patients cancéreux vont fréquemment se faire soigner en dehors de la région II [23].
- L'exhaustivité et la qualité des données de santé ne sont pas mentionnées.

Dans les **études argentines, australienne et belge**, on disposait de peu d'informations concernant les caractéristiques de la population d'étude, et en particulier sur la mobilité, la qualité et l'exhaustivité des données de santé.

Analyse

Le risque de pathologie associé à un niveau d'exposition donné à l'As hydrique est estimé en comparant le taux de décès ou d'incidence de la pathologie étudiée à celle d'une population de référence, considérée comme non exposée à l'As hydrique – en général, la population régionale ou nationale. Des ratios standardisés de mortalité (RSM) ou d'incidence (RSI) ont été calculés selon l'événement étudié (décès ou incidence d'une pathologie).

Par ce type d'analyse, seuls l'âge et le sexe sont des facteurs de confusion pouvant être pris en compte.

Résultats

Les résultats les plus constants ont été retrouvés pour les cancers des voies urinaires (vessie et rein) et pour le cancer du poumon.

Cancers des voies urinaires et du poumon

Huit études sur les dix – toutes portant sur des populations fortement exposées (Taiwan, Chili, Argentine) – ont mis en évidence une surmortalité ou une surincidence par cancer de la vessie, du rein et du poumon chez les populations exposées par rapport à la population de référence [20-26, 32, 33, 35]. Par ailleurs, lorsque plusieurs classes d'exposition ont été définies, une relation exposition-risque statistiquement significative a été mise en évidence ; autrement dit, plus le niveau d'exposition augmentait, plus le risque de décès par cancer de la vessie, du rein ou du poumon (ou de survenue de l'un de ces cancers) augmentait.

Pour les cancers de la vessie, les populations exposées avaient un taux de mortalité plus de six fois supérieur à celui de la population de référence à Taiwan et au Chili (RSM>6). Dans ces deux pays, les associations étaient moins fortes pour les cancers du rein (RSM>1,5) et pour le cancer du poumon (RSM>3). Il faut noter cependant que l'importance de la relation observée au Chili pour ces cancers pourrait s'expliquer, en partie, par une exposition à l'As par voie aérienne et professionnelle, voies d'exposition qui n'ont pas pu être dissociées de la voie digestive dans ces études, alors qu'à Taiwan, la principale source d'exposition est l'eau. Les résultats de l'étude argentine étaient moins nets, mais cela peut s'expliquer en raison d'une méthodologie moins rigoureuse et d'une plus grande mobilité de la population qui est d'un niveau socio-économique aisé dans la zone étudiée.

La non prise en compte du tabagisme dans ces études limite l'interprétation des résultats. Néanmoins, ce facteur ne semble pas pouvoir expliquer en totalité la relation observée à Taiwan et au Chili pour les cancers de la vessie et du poumon : la différence de prévalence du tabagisme observée est trop faible entre la zone exposée et la zone de référence pour expliquer des associations aussi fortes avec ces deux cancers (RSM au moins de 3) [23, 24, 36]. Dans l'étude de Guo et coll, qui portait sur les cancers des voies urinaires, le tabagisme a été pris en compte par ajustement dans l'analyse sur les ventes de cigarettes [35]. D'autres auteurs ont essayé de tenir compte de ce facteur en étudiant un groupe de pathologies « témoin », dont l'association avec le tabagisme est connue (décès par « bronchopneumopathies obstructives chroniques » (BPOC) [33] ou bronchite [26]). Cependant, ces groupes de pathologies sont trop hétérogènes pour être des bons « témoins » de la prévalence du tabagisme : le groupe « BPOC » regroupait l'asthme, le groupe « bronchite » incluait les bronchites aiguës.

En ce qui concerne les cancers des voies urinaires, les relations étaient plus fortes pour les cancers de la vessie que pour ceux du rein. L'As hydrique pourrait induire un type histologique

particulier de cancer : les carcinomes à cellules transitionnelles (CCT). Deux arguments sont en faveur de cette hypothèse :

- Les résultats de l'étude de Guo et coll tout d'abord [35]. Cette étude a été réalisée en considérant non pas la localisation anatomique des cancers des voies urinaires mais le type histologique des cancers. Elle a mis en évidence une association entre l'exposition à l'As hydrique et les cancers de type CCT (que la localisation anatomique soit la vessie, le rein et les uretères) ; en revanche, il n'existait pas d'association avec les autres types histologiques de cancers du rein ou les carcinomes épidermoïdes de la vessie.
- Dans les études écologiques de mortalité, c'est le groupe « cancers du rein et des autres voies urinaires » (incluant les cancers du rein, du bassin, des uretères et de l'urètre) qui a été étudié le plus souvent et non les cancers localisés exclusivement aux reins. Ce groupe de cancers est hétérogène sur le plan histologique alors que les cancers de la vessie sont principalement des cancers de type CCT.

Autres résultats

Les résultats les plus constants concernent le cancer du foie avec sept études sur huit rapportant une surmortalité ou une surincidence en relation avec une exposition à l'As hydrique ainsi qu'une relation exposition-risque statistiquement significative. Néanmoins, les auteurs taiwanais soulignent que les cancers du foie observés dans leurs études étaient des carcinomes hépato-cellulaires avec cirrhose, reliés en général à l'infection par le virus de l'hépatite B, et non des angiosarcomes, type histologique décrit en milieu professionnel. Par ailleurs, dans l'étude argentine, les auteurs discutent l'association retrouvée du point de vue de la fiabilité de l'indicateur sanitaire utilisé (les cancers du foie étudiés pourraient être principalement des métastases).

Pour les cancers du côlon et de l'estomac, les résultats étaient contradictoires. Pour les leucémies également, les résultats étaient contradictoires mais l'étude de Hinwood et coll [27] a montré une surincidence de leucémies à type de leucémies myéloïdes chroniques uniquement.

Conclusion

Les résultats des études écologiques réalisées dans des régions où les niveaux d'exposition à l'As hydrique sont élevés – à Taiwan et au Chili en particulier – suggèrent une association entre une exposition à l'As hydrique et la survenue de cancers de la vessie, du rein, du poumon et du foie. Les associations étaient fortes et il existait une relation exposition-risque statistiquement significative. Ces résultats n'ont pas été mis en évidence pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 µg/L. Pour les cancers des voies urinaires, une étude suggère le rôle de l'As hydrique dans la survenue de carcinomes à cellules transitionnelles, type histologique le plus fréquent pour les cancers de la vessie et moins fréquent pour les cancers du rein. Cependant, la nature écologique du protocole de ces études limite l'interprétation des résultats observés. C'est pourquoi des études analytiques sont nécessaires pour conforter ces résultats ; ces études ont été réalisées ultérieurement et sont synthétisées ci-dessous.

4.3.2. Synthèse des études analytiques

Entre 1985 et 2001, huit articles ont été recensés correspondant à huit études analytiques réalisées dans cinq pays différents (Taiwan, Japon, USA, Finlande et Japon) (tableau 4). Quatre étaient des cohortes [28, 38, 39, 41] et quatre des études cas-témoins [18, 19, 37, 40]. Les niveaux d'exposition faibles ou très contrastés de cinq études ont permis d'étudier la relation exposition – cancers pour des niveaux de concentration en As hydrique inférieurs à 50 µg/L (USA, région nord-est de Taiwan, Finlande). Les pathologies étudiées ont été le cancer de la vessie ou le CCT (7 études), le cancer du poumon (5) et le cancer du foie (1). Les principaux résultats figurent en annexes 4 et 5.

Matériel et méthodes

L'indicateur d'exposition à l'As hydrique était toujours construit :

- soit à partir des seules mesures de concentrations en As hydrique relevées sur les systèmes d'approvisionnement d'eau [38, 41] (sauf dans l'étude taiwanaise de Chen et coll (1986) [37] où le nombre d'années de consommation de l'eau des puits contaminés a été utilisé comme indicateur) ;
- soit à partir des concentrations en As hydrique couplées avec des informations concernant l'historique résidentiel (lieu et durée) des sujets [19, 28, 39, 40].

Bates et coll sont les seuls auteurs à avoir construit des indicateurs d'exposition se rapprochant d'une dose d'As absorbée [18]. Leurs indicateurs tenaient compte de l'historique résidentiel (lieu, durée) ainsi que de la consommation d'eau provenant des réseaux publics déclarée par les sujets pour le premier indicateur, et du rapport entre la consommation d'eau des réseaux de distribution et la quantité d'eau totale absorbée pour le second.

Quel que soit le protocole d'enquête, le diagnostic des cas de cancers a été vérifié par un examen anatomo-pathologique.

TABLEAU 4 : Cancers internes : protocole des études analytiques

Auteurs	Pays	Période	Population	Niveau Exposition	Santé
Cohortes prospectives					
Chiou, 1995 [39]	Taiwan, sud-ouest	1988-1993	2 556 sujets suivis 5 ans en moyenne	Elevé ([As] ⁽¹⁾ >100 µg/L d'eau)	Vessie Poumon
Chiou, 2001 [41]	Taiwan, nord-est	1991-1996	8 102 >40 ans	Variable (étendue [As]=<0,15-3 843 µg/L, moyenne=27)	Voies urinaires (carcinomes à cellules transitionnelles)
Cohortes rétrospectives					
Tsuda, 1995 [38]	Japon	1959-1992	574 sujets suivis 33 ans	Elevé (133 exposés à concentrations supérieures à 1 µg/L pendant 5 ans)	Vessie Poumon
Lewis, 1999 [28]	USA(Utah)	1977-1996	4 058 mormons	Variable (étendue des [As]=3 – 620 µg/L, 2 villes avec médiane [As]<50 µg/L)	Etude de mortalité (décès par cancers de différentes localisations)
Cas-témoins					
Chen, 1986 [37]	Taiwan, sud-ouest	1980-1982	76 cancers du poumon, 69 de la vessie, 65 du foie et 378 témoins	Elevé	Vessie Poumon Foie
Bates, 1995 [18]	USA (Utah)	1978	117 cas et 266 témoins (21-84 ans)	Faible (92 % des villes avec [As]<10 µg/L)	Vessie
Kurttio, 1999 [40]	Finlande	1981-96	61 cas et 275 témoins recrutés dans une cohorte	Faible (Etendue des [As] chez témoins = 0,05-64 µg/L)	Vessie
Ferreccio, 2000 [19]	Chili (Région II)	Nov 1994- juillet 1996	151 cas et 419 témoins	Variable ([As] moyenne dans cette Région = 578 µg/L)	Poumon

(1) [As]= concentration en As hydrique

Résultats

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5.

TABLEAU 5 : Cancers de la vessie et du poumon – Principaux résultats des études analytiques

Auteurs	Niveau exposition	Indicateur d'exposition	Résultat	Relation exposition-risque
Cancer de la vessie ou carcinome à cellules transitionnelles				
Chen, 1986 [37]	Elevé	Durée de consommation d'eau contaminée	+	+ ⁽⁵⁾ (p ⁽¹⁾ <0,05)
Chiou, 1995 [39]	Elevé	1) [As] _{eau} ⁽²⁾ (µg/L), moyenne vie entière	1) RR ⁽³⁾ ajustés ⁽⁴⁾ :	1) + (p<0,05)
		<50	1,0 (Référence)	
		50-700	1,8 (p>0,10) ⁽¹⁾	
		≥710	3,3 (p<0,005)	
		2) Dose cumulée	2) RR plus élevés	2) id
Tsuda, 1995 [38]	Elevé	[As] _{eau} (1 mesure, 1959)	RSM ⁽³⁾ =31 [9-92] (dans classe expo : >1 000 µg/L, référence=pays)	-
Lewis, 1999 [28]	Variable	Dose cumulée vie entière	Pas d'association ⁽²⁾	-
Chiou, 2001 [41]	Variable	[As] _{eau} (µg/L) (1 mesure, 1959)	RR ajustés	+ (p<0,05)
		0-10	1,0 (Référence)	
		11-50	1,9 (p>0,10)	
		51-100	8,1 (p>0,10)	
		>100	15,1 (p<0,05)	
Bates, 1995 [18]	Faible	Dose cumulée vie entière	Pas d'association claire sur l'ensemble de la population	-
Kurtzio, 1999 [40]	Faible	1) [As] _{eau} (1 mesure en 96)	1) Pas d'association claire	-
		2) Dose cumulée vie entière	2) id	
Cancer du poumon				
Chen, 1986 [37]	Elevé	Durée de consommation d'eau contaminée	+	+ (p<0,05)
Chiou, 1995 [39]	Elevé	1) [As] _{eau} (µg/L), moyenne vie entière	1) RR ajustés :	1) + (p<0,05)
		<50	1,0 (Référence)	
		50-700	2,1 (p>0,10) ⁽¹⁾	
		≥710	2,7 (p>0,10)	
		2) Dose cumulée	2) RR plus élevés	2) id
Tsuda, 1995 [38]	Elevé	[As] _{eau} (1 mesure, 1959)	RSM=16 [7-31] (dans classe expo : >1 000 µg/L, référence=région)	-
Lewis, 1999 [28]	Variable	Dose cumulée vie entière	SMR=0,4 à 0,6 selon le sexe, statistiquement significatif	-
Ferrecchio, 2000 [19]	Variable	[As] _{eau} (µg/L) moyenne vie entière	OR ⁽³⁾ ajustés	+ (p<0,05)
		0-10	1,0	
		11-29	1,6[0,5-5,3]	
		30-49	3,9[1,2-12,3]	
		50-199	5,2[2,3-11,7]	
		200-400	8,9[4,0-19,6]	

(1) degré de signification

(2) [As]=concentration en As hydrique en µg/L

(3) RR=risque relatif, OR=odds-ratio, RSM=Ratio standardisé de mortalité

(4) pour les facteurs de confusion pris en compte dans les analyses, se reporter aux annexes 4 et 5

(5) une relation exposition-risque + signifie que plus le niveau d'exposition augmente, plus le risque augmente ; entre parenthèses, est donnée la valeur du p de tendance

Cancers des voies urinaires

Les études ont toutes étudié le risque de cancer de la vessie sauf une qui s'est intéressée plus particulièrement au CCT, quelle que soit sa localisation anatomique (vessie, rein, bassinnet, uretère) [41].

Parmi ces sept études, quatre ont mis en évidence une relation exposition-risque de type dose-réponse [37, 38, 39, 41], dont une pour des niveaux d'exposition inférieurs à 100 µg/L [41]. Les trois autres études étaient négatives [18, 28, 40].

Pour des niveaux d'exposition élevés, les risques observés étaient forts et retrouvés de façon constante [38, 39, 41]. Chez les 113 sujets exposés à plus de 1 000 µg/L pendant 5 ans, le risque de développer un cancer était plus de trente fois celui de la population nationale (RSM=31) [38]. Dans l'étude de Chiou et coll (2001), les sujets exposés à une concentration en As hydrique comprise entre 51 et 100 µg/L avaient 8 fois plus de risque de développer un CCT que les non exposés (0-10 µg/L), après prise en compte de l'âge, du sexe, du tabagisme et de la durée de consommation d'eau ; ces chiffres étaient néanmoins statistiquement non significatifs [41]. La relation était moins nette dans l'autre étude taiwanaise [39] : chez les sujets exposés à des concentrations en As hydrique comprises entre 50 et 700 µg/L, le risque de développer un cancer de la vessie était de 1,8 ($p>0,10$) par rapport à ceux exposés à des concentrations inférieures à 50 µg/L après prise en compte de l'âge, du sexe et du tabagisme. Ce résultat peut s'expliquer en partie par le choix de la classe de référence (0-50 µg/L), plus large que celle choisie en général (0-10 µg/L).

Pour des niveaux d'exposition plus faibles, inférieurs à 50 µg/L, les résultats étaient plus contradictoires [18, 28, 40, 41]. Dans l'étude de cohorte prospective de Chiou et coll (2001), les sujets exposés à une concentration en As hydrique comprise entre 11 et 50 µg/L avaient 1,9 fois plus de risque de développer un CCT que ceux exposés à des concentrations inférieures à 10 µg/L, après prise en compte de l'âge, du sexe, du tabagisme et de la durée de consommation d'eau ; ces chiffres étaient néanmoins statistiquement non significatifs [41]. Les deux études américaines de Bates et coll (étude cas-témoins) et de Lewis et coll (cohorte rétrospective) étaient négatives, ne montrant ni une augmentation du risque de cancer, ni de relation exposition-risque en prenant l'exposition cumulée comme indicateur d'exposition à l'As hydrique [18, 28]. Dans l'étude de Bates néanmoins, une augmentation du risque de cancer de la vessie avec une relation de type dose-réponse a été mise en évidence dans le sous-groupe des fumeurs [18]. L'étude finlandaise de Kurttio et coll donnait des résultats contradictoires selon l'indice et la fenêtre d'exposition considérés [40].

Cancers du poumon

Trois études sur les quatre réalisées ont mis en évidence une relation exposition-risque statistiquement significative, dont une pour des niveaux d'exposition inférieurs à 50 µg/L [19, 37-39].

Comme pour le cancer des voies urinaires, pour des niveaux d'exposition élevés, les risques observés étaient forts et retrouvés de façon constante [19, 38, 39]. Chez les 113 sujets exposés à plus de 1 000 µg/L pendant 5 ans, le risque de développer un cancer était 16 fois plus élevé que celui de la population nationale dans l'étude de Tsuda et coll [38]. Dans l'étude de Ferreccio et coll, les sujets exposés à des concentrations en As hydrique comprises entre 50 et 199 µg/L et entre 200 et 400 µg/L avaient respectivement cinq et neuf fois plus de risque d'avoir un cancer que les sujets non exposés (statistiquement significatifs) [19]. Dans l'étude de Chiou et coll (1995), chez les sujets exposés à des concentrations en As hydrique comprises entre 50 et 700 µg/L, le risque de développer un cancer de la vessie était de 2,1 ($p>0,10$) par rapport à ceux exposés à des concentrations inférieures à 50 µg/L [39].

L'étude du risque de cancer du poumon pour des niveaux d'exposition à l'As hydrique inférieurs à 50 µg/L a pu être réalisée dans deux études [19, 28]. Dans l'étude cas-témoins chilienne de

Ferreccio et coll, les sujets exposés à des concentrations en As hydrique comprises entre 10 et 29 µg/L et 30 et 49 µg/L avaient respectivement 1,6 fois et 3,9 fois plus de risque de cancer du poumon que les non exposés [19]. Les analyses prenaient en compte l'âge, le sexe, le tabagisme, l'exposition professionnelle à l'As, le niveau socio-économique. L'étude de cohorte rétrospective de Lewis et coll, en revanche, était négative, montrant au contraire une sous-mortalité par cancers de l'appareil respiratoire (pas toujours statistiquement significative) dans les 3 catégories d'exposition à l'As considérée chez les hommes et chez les femmes [28].

Cancer du foie

Une seule étude s'est intéressée au risque de cancer du foie [37]. Les sujets ayant consommé pendant plus de 40 ans l'eau des puits contaminés avaient deux fois plus de risque de présenter un cancer du foie que les sujets non exposés. Il existait une relation exposition-risque qui n'était pas statistiquement significative ($p < 0,10$).

Etude de l'exposition conjointe à l'arsenic et au tabagisme

Les résultats de trois études ont montré que le risque de cancer de la vessie [18] et du poumon [19, 38], était plus élevé chez les fumeurs exposés à l'As hydrique que chez les non fumeurs exposés. Ces résultats peuvent s'interpréter de deux façons : soit l'inhalation de tabac est simplement responsable d'un apport accru d'As, soit il existe une interaction entre l'exposition à l'As et au tabac.

Discussion

Les résultats des études analytiques vont dans le sens d'une association entre une exposition à l'As hydrique et le risque de cancer de la vessie, et en particulier du carcinome à cellules transitionnelles (CCT), et du poumon.

Pour des niveaux d'exposition élevés, l'augmentation du risque pour ces cancers ainsi qu'une relation exposition-risque ont été mises en évidence de façon constante dans les différentes études.

Pour des niveaux d'exposition plus faibles (concentrations en As hydrique inférieures à 50 µg/L), deux études sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de la vessie, et en particulier du cancer de type CCT [41], et du poumon [19], avec une relation exposition-risque statistiquement significative mise en évidence. Trois autres études fournissaient des résultats négatifs.

L'étude de Chiou et coll (2001) a montré un doublement du risque de développer un carcinome à cellules transitionnelles chez les sujets exposés à des concentrations en As hydrique comprises entre 10 et 50 µg/L comparés à des sujets non exposés. Cette étude présente plusieurs points forts :

- Il s'agit d'une cohorte prospective, pour laquelle le recensement des cancers des voies urinaires est probablement exhaustif puisqu'il a été réalisé en utilisant de multiples sources d'informations.
- L'historique résidentiel (lieu et durée de résidence) ainsi que les habitudes de consommation d'eau sont connus pour quasiment tous les sujets.
- Des informations sur les facteurs de confusion potentiels (habitudes tabagiques en particulier) ont été recueillies et prises en compte dans les analyses.

En revanche, deux faiblesses méritent d'être soulignées :

- L'indicateur d'exposition à l'As hydrique était la mesure de la concentration en As dans les puits utilisés au moment de l'étude par les sujets. Même si la population étudiée est stable, il est difficile de savoir si cette mesure unique reflète correctement l'exposition des sujets sur leur vie entière. En effet, plus d'un quart des sujets ont utilisé au moins deux puits différents comme ressources en eau durant leur vie ; par ailleurs, les études portant sur la reproductibilité temporelle des mesures de concentration en As dans les puits ont montré des résultats contradictoires.

- Le suivi des 8 102 sujets n'était pas assez long (8 ans) pour permettre la mise en évidence d'une association exposition-cancer statistiquement significative pour de faibles niveaux d'exposition. Les intervalles de confiance des risques observés étaient larges. Une quantification de la relation dose-réponse entre une ingestion d'As et le risque de cancer de la vessie n'est pas possible à partir des résultats de cette étude à l'heure actuelle [41].

En ce qui concerne le cancer du poumon, l'étude de Ferreccio et coll [19] a mis en évidence une augmentation du risque de cancer de 1,6 et de 3,9 pour les sujets exposés à des concentrations en As hydrique comprises entre 10 et 29 µg/L et 30 et 49 µg/L respectivement comparés aux sujets non exposés. Les principaux points forts de cette étude sont :

- La connaissance précise de l'exposition à l'As hydrique des populations avec des mesures de la concentration de l'As dans les réseaux d'eau depuis 1950 et le recueil des informations concernant l'historique résidentiel des sujets ;
- Le recueil et la prise en compte dans les analyses des facteurs de confusion potentiels.

En revanche, dans cette étude cas-témoins, en raison des modalités de recrutement des témoins, les résultats des analyses étaient probablement biaisés dans le sens d'une sur-estimation des risques dans les classes les moins exposées et d'une sous-estimation des risques dans les classes les plus exposées. Par ailleurs, l'exposition à l'As par voie respiratoire (d'origine professionnelle et aérienne) est non négligeable dans cette région du Chili et n'a été prise en compte que partiellement dans les analyses. La relation dose-réponse entre une exposition à l'As *par voie d'ingestion* et le risque de cancer du poumon est donc difficilement quantifiable à partir des résultats de cette étude.

Les résultats négatifs observés dans les études de Bates et coll [18], Lewis et coll [28] et Kurttio et coll [40] doivent être nuancés. Dans l'étude de Bates et coll, une association As – cancer de la vessie a été observée chez les fumeurs, suggérant une interaction As-tabagisme ou une plus forte exposition ; par ailleurs, les habitudes de consommation d'eau des sujets de l'étude peuvent expliquer l'absence de résultat positif [18]. L'étude de Lewis et coll est particulière du fait de la population étudiée, les mormons, qui présentent des habitudes de vie particulières (absence de consommation d'alcool ou de tabac) ; la population de référence choisie pour les comparaisons des taux de mortalité (population blanche de l'ensemble de l'Utah) n'est probablement pas comparable à celles des mormons [28]. D'ailleurs, on peut noter dans cette étude une sous mortalité toutes causes confondues chez les hommes (SMR=0,91 [0,86-0,96]) et par cancers dans les deux sexes (SMR=0,82 [0,70-0,95] chez les hommes et SMR=0,73 [0,61-0,87] chez les femmes) en comparaison avec la population blanche de l'Etat de l'Utah. L'étude de Kurttio et coll est particulière en raison du niveau d'exposition très faible des populations (3 classes d'exposition ont été constituées dont la plus élevée est « > 0,5 µg/L ») [40]. Les résultats de cette étude doivent donc être considérés avec prudence.

En conclusion, ces études analytiques viennent conforter les résultats des études écologiques réalisées jusque-là dans le sens d'une relation entre l'exposition à l'As par voie d'ingestion et la survenue de cancers de la vessie et du poumon. A partir des données des études de Chiou et coll (2001) sur les cancers des voies urinaires et de Ferreccio et coll sur le cancer du poumon, il n'est cependant pas possible de quantifier la relation dose-réponse pour des niveaux de concentration en As hydrique inférieurs à 50 µg/L.

4.3.3. Conclusion

Les études épidémiologiques réalisées depuis près de 20 ans, dans des pays distincts et avec des protocoles différents, tendent à démontrer le rôle de l'ingestion chronique d'As hydrique dans la survenue de cancers de la vessie et du poumon. Pour le NRC, la relation de nature causale ne fait aucun doute [3, 4]. Les résultats moins nets pour le cancer du rein pourraient

s'expliquer par le rôle de l'As hydrique dans le développement d'un type histologique particulier des cancers des voies urinaires, le carcinome à cellules transitionnelles (CCT), cancer très fréquent au niveau de la vessie et moins fréquent au niveau du rein.

L'augmentation du risque de cancer du poumon et de la vessie a été mise en évidence pour des concentrations en As hydrique inférieures à la norme actuelle de 50 µg/L dans deux études. Les résultats des études expérimentales vont également dans le sens d'une toxicité de l'Asi s'exprimant pour des niveaux d'exposition faibles [3, 4].

Les fumeurs pourraient être plus sensibles que les non fumeurs à développer le cancer du poumon et le cancer de la vessie lors d'une exposition à l'As par voie d'ingestion. Ce résultat avait été montré pour le cancer du poumon lié à l'exposition professionnelle à l'As et il est cohérent avec ce que l'on connaît des mécanismes d'action cancérigènes du tabac et de l'Asi. Le premier agirait comme un initiateur de cancer alors que le second agirait comme un promoteur et un activateur de la prolifération cellulaire [3, 4].

Les études écologiques et une étude analytique suggèrent enfin le rôle de l'As hydrique dans la survenue de cancers du foie mais ce résultat devra être confirmé par des études complémentaires.

4.4. Effets non cancérigènes

L'Asi interagit avec les éléments constitutifs de la cellule, perturbant son fonctionnement et induisant de multiples effets non cancérigènes.

4.4.1. Maladies cardio-vasculaires

Maladies vasculaires périphériques

Les études épidémiologiques menées dans le sud-ouest de Taiwan ont permis de démontrer le rôle de l'exposition à de fortes doses d'Asi dans la survenue d'atteintes vasculaires périphériques sévères, et en particulier de la maladie du Pied Noir (Blackfoot Disease ou BFD). La BFD survient le plus souvent en association avec des lésions cutanées d'arsénicose chronique (hyperpigmentation, hyperkératose). Au Chili et au Japon, des cas ou séries de cas cliniques rapportent également des signes cliniques ou symptômes d'atteinte vasculaire périphérique à type de syndrome de Raynaud, d'acrocyanose, d'ischémie voire de gangrène des extrémités, toujours lors d'une exposition à des niveaux élevés d'Asi [3, 4, 42]. On dispose néanmoins de peu de données concernant la latence et les modalités de progression de cette atteinte vasculaire périphérique.

Par contraste, peu voire pas de cas d'atteinte vasculaire périphérique n'a été rapporté en Argentine, au Mexique et en Inde, dans des régions où le niveau d'exposition est proche de celui de la région sud-ouest de Taiwan [3, 42]. Une des hypothèses expliquant ce constat serait la différence de statut nutritionnel entre les populations étudiées. En particulier, un déficit en zinc pourrait être déterminant dans la survenue de la BFD [42].

Maladies cardio-vasculaires

Les atteintes vasculaires périphériques décrites lors d'une exposition chronique à l'As hydrique ont été considérées par Engel et coll comme le sommet de l'iceberg, pouvant traduire une atteinte vasculaire systémique sous-jacente [42]. Depuis 1989, huit articles ont été recensés, fournissant des résultats de neuf études épidémiologiques portant sur l'étude du risque d'hypertension artérielle (HTA) et de pathologies cardio-vasculaires. Ces études ont été réalisées pour la plupart dans des régions où les niveaux d'exposition à l'As hydrique sont

élevés (Taiwan, six études, Bangladesh, une étude) ; deux ont été réalisées aux Etats-Unis où les niveaux d'exposition à l'As hydrique étaient inférieurs à 50 µg/L. Les principaux résultats de ces études figurent en annexe 6.

Parmi les neuf études, quatre sont des études écologiques de mortalité [21, 26, 43, 45], dont une réalisée aux Etats-Unis [43]. Les cinq autres sont des études analytiques [28, 44-47], dont une réalisée aux Etats-Unis [28] (trois sont des études transversales ayant pour objet d'étude l'HTA et les maladies cérébro-vasculaires, une est une cohorte prospective dont l'objet était l'étude de l'incidence des décès par cardiopathie ischémique et la dernière est une étude de la mortalité dans une cohorte reconstituée rétrospectivement).

Principaux résultats des études écologiques

Les études écologiques de mortalité menées à Taiwan ont mis en évidence une surmortalité par cardiopathie ischémique, maladies cérébro-vasculaires et maladies des artères, artérioles et capillaires (MAAC) – comprenant l'artériosclérose – chez les populations exposées à l'As hydrique par rapport à une population non exposée de référence (locale ou régionale) chez les hommes comme chez les femmes [26]. Le risque de décès était maximal en ce qui concerne les MAAC avec des RSM de 3,6 pour les hommes et de 2,3 pour les femmes en comparaison avec la population locale de référence. Il existait une relation exposition-risque statistiquement significative en ce qui concerne les décès par maladies vasculaires périphériques [21] et par cardiopathie ischémique [21, 45]. L'étude réalisée aux Etats-Unis, dans un contexte d'exposition très différent, a montré une surmortalité par MAAC dans la classe d'exposition la plus élevée (>20 µg/L) en comparaison avec la population nationale [43]. Les RSM étaient de 1,9 pour les hommes et de 1,6 pour les femmes et étaient plus marqués pour les décès par artériosclérose (RSM de 2,3 pour les hommes et de 2,2 pour les femmes). En ce qui concerne l'HTA, l'étude de Tsai et coll a montré une surmortalité uniquement chez les femmes et statistiquement significative que lorsque la population locale était prise comme référence (SMR=1,2) [26].

Principaux résultats des études analytiques

Dans les cinq études analytiques réalisées, l'indicateur d'exposition a été construit à partir des concentrations en As hydrique couplées avec des informations concernant l'historique résidentiel des sujets (lieu et durée) [28, 44-47].

Deux études transversales menées dans des régions fortement exposées à l'As hydrique, l'une à Taiwan et l'autre au Bangladesh, ont porté sur l'étude de la prévalence de l'HTA, définie et mesurée de façon standardisée [44, 47]. Une relation exposition-risque a été mise en évidence en considérant différents indicateurs d'exposition (moyenne de l'exposition sur la vie entière, exposition cumulée). Pour les sujets les plus exposés, le risque d'avoir une HTA était trois à quatre fois plus important que celui des sujets non exposés, après avoir tenu compte dans l'analyse des facteurs de confusion potentiels.

Une autre étude transversale a porté, à Taiwan, sur la prévalence des maladies cérébro-vasculaires [46]. Une relation exposition-risque a été mise en évidence, statistiquement significative, avec un risque maximal de 3,6 (odds-ratio) pour les sujets exposés à plus de 300 µg/L comparés aux sujets non exposés, après prise en compte des facteurs de confusion potentiels. Cette étude a permis de montrer que les sujets exposés à des concentrations en As hydrique comprises entre 0,1 et 50 µg/L avaient respectivement 2,5 et 3,4 fois plus de risque de présenter une pathologie cérébro-vasculaire, respectivement un infarctus cérébral, que les sujets non exposés. Le diagnostic des atteintes cérébrales d'origine vasculaire mériterait néanmoins d'être plus précis, les erreurs de diagnostic étant fréquentes, en particulier pour les infarctus cérébraux.

Une étude de cohorte prospective de type exposé-non exposé a permis d'étudier, à Taiwan, l'incidence des décès par cardiopathie ischémique chez les sujets exposés à l'As hydrique à de

fortes concentrations à des sujets non exposés [45]. Une relation exposition-risque statistiquement significative a été mise en évidence avec un risque maximal de développer la maladie de 6,5 pour les sujets les plus exposés comparés aux non exposés, après prise en compte de facteurs de confusion.

L'étude de cohorte rétrospective de Lewis et coll, aux Etats-Unis, a mis en évidence une surmortalité par « maladies cardiaques hypertensives » chez les mormons comparés à la population générale blanche de l'Utah, avec des SMR de 2,2 pour les hommes et de 1,7 pour les femmes [28]. Il n'existait cependant pas de relation dose-réponse entre les indicateurs d'exposition et de santé. Pour les autres maladies cardio-vasculaires (maladies cérébro-vasculaires, cardiopathies ischémiques, MAAC), la mortalité n'était pas plus élevée chez les sujets exposés par rapport aux non exposés. Cette étude, comme cela a déjà été souligné, pose un certain nombre de problèmes d'ordre méthodologique, en particulier pour le choix de la population de référence, différente de celle des mormons en ce qui concerne les habitudes de vie. Par ailleurs, d'autres maladies, pour lesquelles l'HTA est un facteur de risque bien connu, n'étaient pas plus fréquentes chez les sujets exposés comparés aux non exposés, et des erreurs de classement sur la maladie ne sont pas improbables dans cette étude.

Conclusion

Les effets cardio-vasculaires liés à une ingestion chronique d'As hydrique ont principalement été étudiés dans des pays où les teneurs en As dans l'eau sont très élevées. L'ensemble de ces études sont en faveur d'un risque accru d'HTA, de cardiopathies ischémiques et d'infarctus cérébraux mais le protocole (essentiellement des études écologiques et transversales) ainsi que les niveaux d'exposition étudiés (élevés) nécessitent des investigations complémentaires quant à ces risques pour de faibles niveaux d'exposition à l'As hydrique. En milieu professionnel, les études portant sur les effets cardio-vasculaires en lien avec une exposition à l'As par voie respiratoire (études de mortalité) étaient en général négatives mais les risques observés chez les sujets exposés par rapport aux non exposés étaient toujours supérieurs à un ; compte tenu du healthy worker effect, ces risques étaient probablement sous-estimés [42].

4.4.2. Diabète non insulino-dépendant

Entre 1994 et 2001, cinq articles portant sur l'étude du DNID (quatre articles) ou de la glycosurie (un article) ont été recensés, correspondant à cinq études épidémiologiques, toutes menées dans des régions où les populations sont exposées à des teneurs en As hydrique très élevées (trois dans le sud-ouest de Taiwan et deux au Bangladesh). Une étude avait un protocole écologique [26], trois étaient des études transversales [48-50] et une, une étude de cohorte [51]. Les principaux résultats figurent en annexe 7.

Dans toutes les études analytiques, l'indicateur d'exposition a été construit à partir des concentrations en As hydrique couplées avec des informations concernant l'historique résidentiel des sujets (lieu et durée). Les concentrations en As hydrique disponibles avaient été mesurées dans le passé pour les études taiwanaises (années 60) ou récemment dans les études au Bangladesh (années 90).

L'étude écologique de mortalité avait mis en évidence une surmortalité par DNID, statistiquement significative, dans la zone exposée comparée à la population nationale ou régionale, chez les hommes comme chez les femmes, avec des RSM qui ne dépassaient pas 1,6, selon le sexe et la population de référence [26].

Deux études transversales ont montré une association entre l'exposition à l'As hydrique et le risque de DNID, avec une relation exposition-risque statistiquement significative [48, 49]. En considérant comme référence le groupe des sujets non exposés, le risque mesuré chez les sujets les plus exposés était de 10 à Taiwan (exposition cumulée de plus de 15 µg/L-an) et de

9 au Bangladesh (concentration en As hydrique moyennée sur la vie entière supérieure à 1 000 µg/L), après prise en compte de l'âge, du sexe et de l'index de masse corporelle. Dans ces deux études, le recrutement était basé sur le volontariat, ce qui a pu entraîner un biais de sélection dont l'importance est difficile à évaluer.

Dans l'étude de Tseng et coll – cohorte de 446 sujets non diabétiques recrutés à partir de l'étude transversale de Lai et coll [48] et suivis pendant quatre ans –, le risque de développer un diabète était de 2 pour les sujets exposés à plus de 17 mg/L-an (indicateur d'exposition cumulée calculé sur la vie entière) par rapport à ceux exposés à moins de 17 mg/L-an, après prise en compte de l'âge, du sexe et de l'index de masse corporelle [51]. L'augmentation du risque de diabète a été estimée à 1,03 ($p < 0,05$) pour une augmentation de la dose cumulée d'As de 1 mg/L-an.

Dans l'étude transversale de Rahman et coll (1999), le risque de glycosurie était associé à une exposition à l'As hydrique indépendamment de la présence de signes cutanés d'arsenicisme chronique, faisant suggérer l'existence d'un risque même aux faibles niveaux d'exposition à l'As hydrique [50].

En conclusion, ces études, dont une cohorte, suggèrent un lien entre l'exposition à l'As hydrique et le DNID. Deux études réalisées en milieu professionnel vont d'ailleurs dans le même sens [3]. Ce résultat reste néanmoins à confirmer par des études complémentaires, en particulier pour de faibles niveaux d'exposition.

4.4.3. Les autres effets non cancérigènes

A fortes doses, les effets suivants sont associés à une ingestion chronique d'As [3] :

- Des effets gastro-intestinaux non spécifiques (diarrhées, douleurs), hématologiques (anémie, leucopénie) et neurologiques (neuropathie périphérique) ont été mis en évidence après une exposition de plusieurs semaines ou mois à des doses supérieures à 0,04 mg/kg-j. Ces effets sont classiquement réversibles à l'arrêt de l'exposition.
- Une hypertension portale non cirrhotique irréversible peut survenir après plusieurs années d'une exposition à des concentrations de l'ordre de 0,01 à 0,02 mg/kg-j.

Les études épidémiologiques se sont multipliées suggérant de nouveaux dangers liés à l'exposition à l'As hydrique [3, 4] :

- Trois études épidémiologiques ont mis en évidence une plus forte prévalence de bronchites chroniques et d'anomalies à l'auscultation pulmonaire chez des sujets exposés à des concentrations élevées en As hydrique comparés à des sujets non exposés. La pathologie sous-jacente nécessite d'être précisée.
- Deux études épidémiologiques suggèrent une atteinte cognitive chez les enfants exposés à l'As hydrique.
- L'Asi passe la barrière placentaire. L'exposition à l'As hydrique pourrait induire des avortements spontanés, des naissances prématurées, ou une mortalité néonatale ou infantile accrue, résultats qui doivent être confirmés en raison de faiblesses méthodologiques dans les enquêtes menées jusque-là. Si des effets tératogènes ont été mis en évidence après une exposition par voie parentérale de différentes espèces animales, aucun risque n'a été démontré par voie respiratoire ou digestive.
- Enfin, l'Asi pourrait entraîner une atteinte du système immunitaire.

4.5. Conclusion

4.5.1. Les effets sanitaires liés à l'ingestion d'arsenic inorganique

Les preuves épidémiologiques s'accumulent en faveur de l'implication de l'As hydrique dans la survenue de multiples effets sanitaires, cancérigènes et non cancérigènes. Ces effets dépendent à la fois de la dose et de la durée d'exposition à l'As [3, 4].

Le rôle de l'As hydrique est bien démontré dans la survenue de cancers de la vessie, du poumon et de la peau (carcinomes) et probablement dans certains types histologiques de cancers des reins (les carcinomes à cellules transitionnelles). Ces effets surviennent probablement pour des niveaux d'exposition à l'As hydrique inférieurs à 50 µg/L, même si peu d'études ont été réalisées dans le domaine des expositions de faible niveau.

Pour d'autres cancers internes (cancers du foie), pour le diabète non insulino-dépendant et pour les maladies cardio-vasculaires, le rôle de l'As hydrique est fortement soupçonné mais demande à être confirmé par des études analytiques réalisées, en particulier, pour de faibles niveaux d'exposition.

4.5.2. De la connaissance épidémiologique à l'élaboration des normes pour l'arsenic hydrique

L'As dans les eaux de boisson (hors eaux minérales) fait l'objet d'une réglementation en France depuis 1989 [5, 7], conformément à la législation européenne qui suit les recommandations de l'OMS. Ces recommandations et normes reposent sur une évaluation quantitative des risques sanitaires (ERS) liés à l'exposition à l'As hydrique. En ce qui concerne l'As, les données épidémiologiques humaines sont la base de l'élaboration des valeurs toxicologiques de référence (VTR), indices toxicologiques caractérisant la relation dose-réponse, indispensables pour réaliser cette ERS.

En France, la norme pour l'As hydrique, qui sera de 10 µg/L à la fin de l'année 2003, repose sur une évaluation du risque de cancer cutané réalisée à partir des données de l'étude taiwanaise de Tseng et coll (1968) et utilisant un modèle linéaire multiétape généralisé [5, 6, 52]. A la concentration de 10 µg/L, néanmoins, l'excès de risque de cancer cutané vie-entière est estimé à 6.10^{-4} , valeur supérieure au risque défini par l'OMS comme « acceptable » de 10^{-5} , mais valeur qui était jugée comme probablement surestimée compte tenu de la méthode d'élaboration de la VTR [52]. Pour atteindre ce seuil « acceptable » de risque de 10^{-5} , il faudrait que la concentration en As dans les eaux soit de 0,17 µg/L, concentration inférieure à la limite de détection de l'As (c'est pourquoi l'OMS a proposé une valeur guide dite provisoire de 10 µg/L, tenant donc compte des connaissances scientifiques de l'époque et de la capacité pour tous les pays à la détecter). On peut noter que l'on obtenait la même valeur guide en prenant comme référence la dose journalière maximale provisoire (DJMT) de 2 µg/kg de poids corporel établie par le JECFA (Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires) en 1983 et confirmée en 1988 sous la forme d'une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) de 15 µg/kg, et en considérant que 20 % des apports d'Asi sont d'origine hydrique [52].

Les connaissances acquises depuis trois ans démontrent le rôle de l'As hydrique dans la survenue de cancers plus graves que les cancers cutanés : les cancers de la vessie et du poumon. Par ailleurs, l'As hydrique est impliqué dans la survenue de pathologies non cancéreuses mais lourdes en terme de morbidité, comme le diabète.

Aux Etats-Unis, dans le cadre de l'élaboration de la nouvelle norme pour l'As hydrique, les experts du National Research Council et de l'US EPA ont considéré que désormais une

évaluation des risques de cancers du poumon et de la vessie devait être la base de l'élaboration des normes pour l'As dans les eaux de boisson. Ils ont considéré, en l'absence de VTR pour ces deux cancers, que les données de mortalité fournies par l'étude taiwanaises de Chen et coll [32] et Wu et coll [21] étaient suffisantes pour conduire une démarche d'évaluation des risques sanitaires dans leur pays. La modélisation des données de cette étude taiwanaise et l'application des résultats à la population américaine a permis d'estimer, pour une concentration de 10 µg/L d'As dans les eaux de boisson et une consommation d'eau de 1 L/j (eau de boisson et eau pour la préparation des aliments), les excès de risque de survenue de cancers pour ces deux localisations (tableau 6) :

TABLEAU 6 : Excès de risque individuels de cancers de la vessie et du poumon selon le sexe, Etats-Unis (concentration en As hydrique de 10 µg/L et consommation de 1 L/j d'eau)

	ERI vie entière (incidence / 10 000)	
	Cancers de la vessie	Cancers du poumon
Hommes	23	14
Femmes	12	18

Ces estimations, présentées ici à titre d'illustration, ne sont pas transposables directement à la population française mais indiquent que des travaux spécifiques en France ou dans d'autres situations seraient opportuns.

A partir des données de mortalité de la même étude taiwanaise, mais en utilisant une méthodologie différente, Smith et coll, en 1992, avaient estimé que l'ingestion durant sa vie entière d'un litre d'eau par jour contaminé par de l'As à une concentration de 50 µg/L résulterait en un excès de risque de décès de 7/1 000 par cancer du poumon et de 3,7/1 000 par cancer de la vessie [53].

Chapitre II

Evaluation quantitative des risques sanitaires liés à l'exposition chronique à l'arsenic hydrique

L'Evaluation quantitative des Risques Sanitaires (ERS) est une démarche mise au point aux Etats-Unis dans les années 80 qui permet de quantifier les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou situations dangereuses, dans le but de définir des stratégies de gestion du risque sanitaire [54].

La démarche d'ERS comporte quatre étapes : 1/ l'identification des dangers, 2/ la recherche des valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes pour chaque danger identifié, 3/ l'évaluation de l'exposition des populations et 4/ la caractérisation du risque.

Cette démarche a été appliquée pour les populations vivant actuellement dans trois des quatre départements de la région Auvergne qui souhaitaient participer à cette étude : l'Allier, le Puy-de-Dôme et la Haute-Loire. Elle devait répondre au deuxième objectif de ce rapport : a/ déterminer l'effectif des populations potentiellement exposées à l'As hydrique en Auvergne ainsi que leur niveau d'exposition et b/ pour les situations d'exposition identifiées, quantifier l'impact sanitaire sur les populations actuellement exposées.

L'évaluation de l'exposition chronique à l'As hydrique est basée sur les données de concentrations en As hydrique recueillies lors du contrôle sanitaire. Il s'agit donc d'évaluer l'exposition à l'As via les eaux distribuées par les réseaux publics.

La première étape de la démarche, détaillée dans le chapitre précédent, fait l'objet d'un rappel succinct ci-dessous. Les trois autres étapes sont détaillées ci-dessous.

1. Identification des dangers

Lors d'une ingestion chronique d'As hydrique les dangers identifiés comme certains sont :

- des cancers : carcinomes cutanés, cancers du poumon, cancers de la vessie ;
- des atteintes non cancéreuses : lésions cutanées (hyperkératose et hyperpigmentation), lésions vasculaires périphériques (BFD).

2. Identification des VTR pour chaque danger identifié

Deux VTR ont été élaborées par l'US EPA concernant les dangers liés à une ingestion chronique d'As hydrique :

- Pour les effets cutanés non cancérogènes (hyperpigmentation, kératose) avec possibles complications vasculaires (BFD), la Dose Journalière Tolérable (DJT) est de 0,3 µg/kg-j. Cette VTR tient compte des deux sources principales d'exposition à l'Asi en population générale : l'eau (destinée à la boisson et à la préparation des aliments) et les autres aliments ;
- Pour les effets cancérogènes, une VTR n'existe que pour les cancers cutanés à type de carcinomes (carcinomes baso-cellulaires, carcinomes spino-cellulaires, maladie de Bowen). La VTR s'exprime par un Excès de Risque Unitaire (ERU). Sa valeur est de $1,75 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$ pour une consommation d'eau moyenne de 2 L/j ; autrement dit, l'ingestion de 1 µg d'Asi par kilogramme de poids corporel et par jour pendant sa vie entière (70 ans) est responsable d'un excès de risque de cancer cutané de 175 cas pour 100 000 personnes. Cette VTR ne prend en compte que l'apport d'Asi par voie hydrique.

On pourra noter que la valeur de la VTR utilisée dans cette ERS est plus élevée que celle affichée sur le site de l'US EPA et qui est de $1,5 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$. Le choix qui a été fait dans ce travail se justifie de deux façons :

- Lors de la première EVR réalisée à Ferrette, c'est la valeur de $1,75 \cdot 10^{-5}$ qui a été utilisée car citée en référence par l'ATSDR [62].
- On peut retrouver cette valeur en la calculant à partir de la valeur du risque unitaire donnée par l'US EPA et qui vaut $5 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{L})^{-1}$. Si l'on considère un individu de 70 kg et buvant 2 L/j, la valeur de la VTR vaut bien : $5 \cdot 10^{-5} \cdot 70/2 = 1,75 \cdot 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1}$.

Une troisième VTR est disponible. Elle a été élaborée par le JECFA en 1983 et confirmée en 1988. Il s'agit de la dose journalière maximale tolérable provisoire (DJMTP) de 2 µg/kg-j élaborée par le JECFA en 1983 et confirmée sous forme d'une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) de 15 µg/kg-semaine en 1988 [55, 56]. Néanmoins la méthode de construction de cette VTR était très succinctement décrite (effet critique non précisé, aucun facteur de sécurité n'a été appliqué). Cette VTR n'a donc pas été retenue dans la démarche d'ERS [57].

3. Evaluation de l'exposition des populations à l'arsenic hydrique dans l'Allier, le Puy-de-Dôme et la Haute-Loire

Cette étape a pour objectif de décrire l'effectif de la population susceptible d'être exposée et son niveau d'exposition, de repérer les situations à risque, et de calculer la dose journalière d'exposition à l'As apportée par l'eau (DJEeau) pour chaque situation à risque identifiée.

3.1. Matériel et méthodes

3.1.1. Définition des sujets exposés et non exposés

La population exposée est définie comme la population vivant actuellement dans la zone d'étude et desservie par une unité de distribution (UDI) qui a présenté au moins une concentration en As hydrique supérieure ou égale à 10 µg/L lors d'un contrôle sanitaire entre 1990 et 2000.

Remarque :

La valeur de 10 µg/L a été choisie comme définition du seuil d'exposition à l'As hydrique en raison de la future norme qui sera appliquée fin 2003. Il s'agit néanmoins d'une valeur arbitraire, puisque l'on ne connaît pas la valeur en deçà de laquelle une exposition à l'As hydrique n'induirait aucun risque pour la santé. Par ailleurs, sous l'hypothèse d'une relation

linéaire entre la dose d'exposition et le risque, à la concentration de 10 µg/L, l'excès de risque de cancer cutané vie entière (70 ans) a été estimé à 6.10^{-4} , valeur supérieure à celle du risque dit « acceptable » de 10^{-5} adoptée par l'OMS ou de 10^{-6} adoptée par l'US EPA.

3.1.2. Estimation de l'effectif et du niveau d'exposition des populations

Le contrôle de l'As dans les eaux distribuées peut se faire à différentes étapes de l'acheminement de l'eau au robinet : à la ressource, dans des stations de mélange, dans des stations de traitement ou dans l'eau distribuée. Etant donné la complexité de certains réseaux de distribution, une attention particulière a été portée pour estimer au mieux l'exposition des populations en considérant les mesures réalisées en distribution ou celles réalisées en amont de la distribution mais pouvant s'assimiler à cette dernière dans la mesure où la structure du réseau le permet.

Période d'étude et données recueillies

Pour les UDI ayant eu au moins une concentration en As supérieure ou égale à 10 µg/L (appelées « UDI à risque » par la suite), les DDASS des trois départements devaient fournir les informations suivantes pour la période 1990-2000 :

- le nom de l'unité de gestion à laquelle appartient l'UDI ;
- le nom des communes desservies par l'UDI ;
- l'effectif de la population desservie par l'UDI ;
- toutes les analyses réalisées, en précisant la date, le lieu de prélèvement (ressource, mélange, distribution), et les concentrations en As relevées.

Des informations complémentaires ont été demandées pour connaître :

- l'effectif des populations desservies par des UDI dont la concentration en As est inférieure à 10 µg/L ;
- l'effectif des populations pour lesquelles on ne dispose pas d'information concernant leur exposition à l'As hydrique.

Sélection des données d'exposition

Parmi toutes les données de concentration en As hydrique fournies par les DDASS pour les « UDI à risque », une sélection a été faite, en s'aidant si nécessaire des schémas des réseaux de distribution, de façon à ce que les données soient le plus représentatives possible de l'exposition des populations. Les données ont été incluses dans les analyses si :

- (1) le prélèvement a été réalisé en distribution ;
- (2) le prélèvement a été réalisé sur des mélanges d'eaux provenant de différents captages ou sur des installations de traitement de l'eau immédiatement situés à l'amont du réseau de distribution ;
- (3) le prélèvement a été réalisé à la ressource, elle-même immédiatement située à l'amont du réseau de distribution.

Dans l'Allier, la DDASS a fourni des données de concentration en As hydrique relevées en distribution. Toutes les données ont donc été incluses dans les analyses.

Dans le Puy-de-Dôme, la DDASS a fourni des données pour 98 UDI qui concernaient des prélèvements effectués à différents niveaux de l'acheminement de l'eau au robinet (tableau 7). Après sélection des données selon les critères précisés ci-dessus, ont été incluses dans les analyses celles de 67 UDI, qui desservaient 98 778 habitants (les données exclues concernaient essentiellement des petites UDI).

TABLEAU 7 : Répartition des 98 UDI et de la population desservie selon le lieu de prélèvement pour la mesure de l'arsenic. Puy-de-Dôme. Janvier 2001

Lieu de prélèvement	UDI		Population desservie	
	N	%	N	%
Distribution	26	26,5	95 076	90,1
Ressource/Mélange/traitement – données « représentatives »	41	41,8	3 702	3,5
Captage/Mélange/traitement – données « non représentatives »	27	27,6	6 790	6,4
Autres*	4	4,1	–	–
Total	98	100,0	105 568	100,0

* On dispose de données d'exposition à l'As dans une UDI mais pas de la taille de la population desservie

En Haute-Loire, peu de données étaient disponibles ; elles ont donc été analysées telles quelles.

Indicateurs d'exposition

Deux indicateurs ont été considérés pour chaque UDI :

- L'indicateur « concentration maximale », i.e. la concentration en As maximale relevée sur le réseau, sur la période d'étude ;
- L'indicateur « concentration moyenne », i.e. la moyenne arithmétique des concentrations en As relevées sur le réseau sur la période d'étude.

Remarques pour le calcul de l'indicateur « concentration moyenne » :

- Dans le cas particulier où l'on disposait de mesures pour toutes les ressources alimentant une UDI, mais pas de mesure en distribution, la valeur retenue a été leur moyenne arithmétique, dans la mesure où la contribution de chaque ressource au débit distribué était inconnue.
- Lorsque l'on ne disposait que d'une seule mesure relevée sur le réseau, cette valeur a été retenue pour les deux indicateurs.

Classes d'exposition

Six classes d'exposition à l'As ont été définies : <10 (non exposés), 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, ≥50 µg/L.

Analyse

Pour estimer l'effectif de la population exposée dans chaque département, conformément à la définition adoptée au paragraphe 3.1.1. (cf page 40), nous avons calculé le nombre de personnes desservies par une UDI pour laquelle l'indicateur « concentration maximale » était supérieur ou égal à 10 µg/L.

La répartition de la population selon les classes d'exposition définies ci-dessus a été effectuée pour les deux indicateurs d'exposition « concentration maximale » et « concentration moyenne » pour chaque département.

3.1.3. Calcul des doses journalières d'exposition à l'arsenic hydrique

La dose journalière d'exposition à l'As hydrique (DJEeau) a été calculée, pour chaque « UDI à risque » :

- pour trois scénarii :
 - le scénario « individu vie entière » (0-70 ans) ;

- le scénario « adulte » (15-70 ans) ;
 - le scénario « enfant » (0-14 ans) ;
- en considérant deux profils de consommateurs d'eau, l'un moyen, l'autre extrême ;
- en considérant l'indicateur « concentration moyenne » pour caractériser l'exposition à l'As hydrique.

Les paramètres utilisés pour le calcul de la DJEeau sont résumés dans le tableau 8.

- La consommation d'eau totale est l'eau consommée pour la boisson et la préparation des aliments. Les données proviennent de l'étude Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires (étude INCA1) menée sur un échantillon représentatif de la population française (environ 1500 adultes de plus de 15 ans et 1 000 enfants entre 3 et 14 ans). Deux profils de consommateurs d'eau, moyen et extrême, ont été considérés. Le profil extrême correspond au calcul du percentile 95 de la distribution de la consommation d'eau, chez les adultes et chez les enfants de l'étude, sous l'hypothèse d'une distribution normale [58].
- Le poids moyen des sujets a été estimé à partir des données d'une large étude anglaise datant de 1996 (Health Survey for England) et portant sur plus de 15 000 adultes (16 ans ou plus) et plus de 12 000 enfants de 2 à 15 ans [59].

TABLEAU 8 : Paramètres d'exposition retenus dans les scénarios d'exposition

Population actuellement exposée	Individu « vie entière »	Enfants (0-14 ans)	Adultes (15 et plus)
Durée d'exposition moyenne (ans)	70	7	43
Consommation d'eau totale (L/j), moyenne (P95 ⁽¹⁾)	1,9 (2,7)	1,5 (2,1)	2 (2,9)
Indicateur d'exposition à l'As pour chaque UDI	« concentration moyenne »	« concentration moyenne »	« concentration moyenne »
Poids moyen (kg) ⁽²⁾	65	29	73

(1) 95^{ème} percentile de la distribution de la consommation d'eau, chez les adultes et chez les enfants de l'étude INCA, sous l'hypothèse d'une distribution normale [58]

(2) ECETOC, 2001 [59]

La DJEeau a été calculée selon la formule suivante

$$DJE_{eau} \text{ (}\mu\text{g/kg-j)} = \frac{[As](\mu\text{g/L}) * \text{Volume d'eau total consommé/j (L/j)}}{\text{Poids corporel (kg)}}$$

Deux hypothèses sous-tendent le calcul des DJEeau :

- La concentration en As est stable dans le temps pour chaque UDI et l'indicateur « concentration moyenne » est représentatif des teneurs habituelles sur le réseau ;
- La population exposée consomme uniquement de l'eau fournie par l'UDI de son lieu d'habitation, que ce soit pour la boisson ou la préparation des aliments.

3.2. Résultats

3.2.1. Estimation de l'effectif et du niveau d'exposition des populations

Dans l'Allier

Les données du contrôle sanitaire couvraient quasiment toutes les UDI. Entre 8 et 19 prélèvements en distribution ont été effectués sur la période 1991-2000 pour les 10 « UDI à risque ». Les concentrations moyennes variaient entre 8,4 et 23,0 µg/L et les concentrations maximales, entre 14,0 et 27,0 µg/L.

En 1999, l'Allier comptait 344 615 habitants (recensement INSEE, 1999). L'effectif de la population potentiellement exposée à l'As hydrique a été estimé à 32 260 personnes (estimation en considérant l'indicateur « concentration maximale », cf page 42) (tableau 9).

En considérant l'indicateur « concentration moyenne », 20 900 personnes étaient exposées à des concentrations en As supérieures ou égales à 10 µg/L, dont 1 000 à des concentrations supérieures ou égales à 20 µg/L.

TABLEAU 9 : Répartition de la population desservie par les UDI selon le niveau d'exposition à l'arsenic. Allier. Décembre 2000.

[As] ⁽¹⁾ en µg/L	Indicateur	Concentration moyenne		Concentration maximale	
		N	%	N	%
<10		323 715	93,9	312 355	90,6
10-19		19 900	5,8	10 549	3,1
20-29		1 000	0,3	21 711	6,3
Total		344 615	100,0	344 615	100,0

(1) [As]=concentration en As

Dans le Puy-de-Dôme

Plus de 700 UDI constituent le réseau de distribution d'eau du Puy-de-Dôme.

- Pour 341 UDI, aucune donnée concernant les concentrations en As hydrique n'était disponible auprès de la DDASS. Ces 341 UDI représentent 45 % du nombre total d'UDI dans le Puy-de-Dôme et desservent 7 % de la population du département (43 653 habitants). Pour 71 % de ces UDI, le captage qui les alimente en eau est situé dans une zone à risque connu ou pour laquelle il existe des incertitudes sur ce caractère (fond géologique favorable à la présence d'As dans l'eau).
- Sur les 67 « UDI à risque » pour lesquelles la DDASS avait fourni des données, 20 présentaient des concentrations en As inférieures à 10 µg/L et les populations desservies ont donc été considérées comme non exposées. Pour les 47 autres « UDI à risque », on ne disposait que d'une à deux données par UDI en général. Les concentrations moyennes variaient entre 6 et 175 µg/L (médiane : 16 µg/L) et les concentrations maximales entre 10 et 190 µg/L (médiane : 19 µg/L).
- Pour toutes les autres UDI du département, les teneurs en As hydrique étaient inférieures à 10 µg/L.

En 1999, le Puy-de-Dôme comptait 604 222 habitants (recensement INSEE 1999). L'effectif de la population potentiellement exposée a été estimé à 87 913 personnes. En considérant l'indicateur « concentration moyenne », 80 265 personnes étaient exposées à des concentrations supérieures ou égales à 10 µg/L. Plus de 2 000 personnes étaient desservies par une eau dont la teneur en As dépasse la norme actuelle de 50 µg/L, quel que soit l'indicateur d'exposition utilisé (tableau 10).

TABLEAU 10 : Répartition de la population desservie par les UDI selon le niveau d'exposition à l'arsenic. Puy-de-Dôme. Janvier 2001

[As] ⁽¹⁾ en µg/L	Indicateur	Concentration moyenne		Concentration maximale	
		N	%	N	%
<10		480 304	79,5	472 656	78,2
10-19		76 764	12,7	60 996	10,1
20-29		1 187	0,2	1 589	0,3
30-39		123	0,0	23 130	3,8
40-49		0	0,0	7	0,0
≥50		2 191	0,4	2 191	0,4
Inconnue		43 653	7,2	43 653	7,2
Total		604 222	100,0	604 222	100,0

(1) [As]=concentration en As

En Haute-Loire

On disposait de renseignements sur les concentrations en As pour 138 UDI sur un total de 497, ce qui correspond à 162 000 habitants desservis sur les 209 047 que compte le département (soit plus de 75 %). En ce qui concerne les UDI connues pour présenter des concentrations en As supérieures ou égales à 10 µg/L, quatre ont été identifiées, desservant 106 habitants au total. On ne disposait que d'une seule donnée par UDI et celles-ci variaient entre 14 et 50 µg/L.

3.2.2. Calcul des doses journalières d'exposition à l'arsenic hydrique

Le tableau 11 résume les calculs des DJEeau effectués dans l'Allier et le Puy-de-Dôme en présentant les résultats :

- pour l'« UDI à risque » exposant le moins les populations (« UDI la moins exposante ») : la concentration moyenne en As était de 6 µg/L (base du calcul de la DJEeau) et la concentration maximale, de 10 µg/L (base de la définition d'une « UDI à risque » dans l'étude) ;
- pour l'« UDI à risque » exposant le plus les populations (« UDI la plus exposante ») : la concentration moyenne en As était de 169 µg/L et la concentration maximale, de 175 µg/L ;
- pour une UDI qui aurait une concentration moyenne en As hydrique de 10 µg/L.

Les DJEeau étaient les plus faibles dans le scénario adulte et les plus élevées dans le scénario enfant, la différence s'expliquant par la différence de poids moyen (tableau 11). Chez les enfants, les DJEeau variaient entre 0,3 et 8,7 µg/kg-j pour une consommation d'eau totale moyenne ; elle atteignait 12,2 µg/kg-j pour une consommation d'eau totale extrême.

TABLEAU 11 : Dose journalière d'exposition liée aux apports hydriques ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j}$) dans les « UDI à risque »⁽¹⁾. Valeurs minimales et maximales en fonction de l'hypothèse de consommation d'eau totale.

	UDI la moins exposante ⁽²⁾	UDI la plus exposante ⁽³⁾	[As] ⁽⁴⁾ =10 $\mu\text{g}/\text{L}$
Consommation d'eau « moyenne »			
Individu « vie entière » (0-70 ans)	0,18	5,12	0,29
Enfants (0-14 ans)	0,32	8,73	0,52
Adulte (15-70 ans)	0,17	4,62	0,27
Consommation d'eau « extrême »			
Individu « vie entière » (0-70 ans)	0,26	7,27	0,42
Enfants (0-14 ans)	0,45	12,22	0,72
Adulte (15-70 ans)	0,25	6,70	0,40

(1) UDI pour lesquelles au moins une concentration en As était supérieure ou égale à 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ (cf page 41)

(2) Dans cette UDI, la concentration en As moyenne était de 6 $\mu\text{g}/\text{L}$ (base du calcul de la DJEeau) et la concentration en As maximale, de 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ (base de la définition d'une « UDI à risque » dans l'étude)

(3) Dans cette UDI, la concentration en As moyenne était de 169 $\mu\text{g}/\text{L}$ et la concentration en As maximale, de 175 $\mu\text{g}/\text{L}$

(4) [As]=Concentration en As hydrique

3.3. Discussion

Les données du contrôle sanitaire concernant les concentrations en As hydrique couvraient de façon satisfaisante la population des départements de l'Allier et du Puy-de-Dôme (couverture complète dans l'Allier, 93 % de la population couverte dans le Puy-de-Dôme). Pour le département de la Haute-Loire en revanche, les données étaient très parcellaires.

La présence d'As dans les eaux distribuées dans l'Allier et le Puy-de-Dôme est responsable d'une exposition potentielle importante de la population. Plus de 32 000 personnes dans l'Allier et près de 88 000 dans le Puy-de-Dôme étaient exposées à l'As hydrique en considérant comme « exposées » les populations desservies par des UDI pour lesquelles au moins une concentration en As était supérieure ou égale à 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ (indicateur « concentration maximale »). Si l'on avait considéré l'indicateur « concentration moyenne » pour identifier la taille de la population exposée, les chiffres seraient de 20 900 dans l'Allier et de 80 265 dans le Puy-de-Dôme.

Le niveau réel d'exposition à l'As hydrique est néanmoins plus difficile à évaluer. Le nombre de mesures d'As réalisées varie selon le département (une en Haute-Loire, une à deux dans le Puy-de-Dôme, 8 à 19 dans l'Allier) et selon les UDI. On sait également que des séries d'analyses peuvent être réalisées de façon très rapprochée lors de la détection d'une anomalie sur un paramètre. Autrement dit, que l'on considère l'indicateur d'exposition « concentration moyenne » ou « concentration maximale », on ne sait pas ce qu'ils représentent par rapport aux teneurs habituelles du réseau et par rapport à une exposition passée – le contrôle sanitaire du paramètre As n'ayant été rendu obligatoire que depuis 1989.

Les DJEeau ont été comparées à l'indice toxicologique de référence retenu pour l'ERS, c'est-à-dire la DJT élaborée par l'US EPA en 1988 en considérant comme effets critiques (i.e. les premiers à survenir lors d'une exposition chronique à l'Asi) les effets cutanés non cancérogènes. Cet indice toxicologique prend en compte les apports en As par tous les aliments et vaut 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j}$. Dans le scénario « enfants » de notre étude, quel que soit le niveau d'exposition à l'As hydrique, la DJEeau est supérieure à la DJT de l'US EPA. La prise en compte des apports

en As par les aliments conduira à calculer un quotient de danger supérieur à un dans ce sous groupe. Dans le scénario « adultes », une DJEeau de 0,3 µg/kg-j est atteinte pour des concentrations en As hydrique moyennes de 11 µg/L et de 7,6 µg/L selon que l'on considère une consommation d'eau totale moyenne ou extrême.

On pourrait également comparer les DJEeau à l'indice toxicologique élaboré par l'OMS et qui vaut 2 µg/kg-j. Cette valeur vaut plus de 6 fois celle de l'indice toxicologique élaboré par l'US EPA (0,3 µg/kg-j). Cependant, comme cela a été rappelé plus haut (cf page 40), la méthode de construction de cette VTR étant très succinctement décrite (effet critique non précisé, aucun facteur de sécurité n'a été appliqué) [55, 56], celle-ci n'a pas été retenue comme référence dans cette ERS.

Dans le calcul des DJEeau, c'est en premier lieu l'hypothèse que les sujets consomment de l'eau provenant exclusivement de l'eau du robinet qui aura le plus d'influence sur les résultats. Sous cette hypothèse forte, le deuxième paramètre le plus important à considérer est l'incertitude concernant la mesure réelle de concentration en As des UDI. Le choix a été fait de calculer les DJEeau en considérant l'indicateur « concentration moyenne » qui était a priori plus représentatif de l'exposition des populations que l'indicateur « concentration maximal », sous l'hypothèse que la concentration en As est stable dans le temps. Néanmoins, si dans l'Allier, le nombre de prélèvements était important sur la période d'étude (entre 8 et 19 selon les UDI), ce n'était pas le cas dans le Puy-de-Dôme.

En conclusion, l'évaluation de l'exposition des populations dans l'Allier, le Puy-de-Dôme et la Haute-Loire a permis de montrer :

1. Que l'effectif de la population susceptible d'être exposée à des teneurs en As hydrique supérieures ou égales à 10 µg/L est importante dans l'Allier et le Puy-de-Dôme, même si l'on connaît mal le niveau exact d'exposition, compte tenu du peu de recul dans le recueil des données. En Haute-Loire, les données étaient parcellaires, ne permettant pas un bilan exhaustif de l'exposition potentielle des populations.
2. Que les données recueillies lors du contrôle sanitaire couvrent de façon correcte la population dans le Puy-de-Dôme et dans l'Allier, mais pas en Haute-Loire ;
3. Que les apports en As hydrique journaliers sont supérieurs à la dose journalière tolérable définie par l'US EPA en ce qui concerne les risques d'atteintes cutanées non cancéreuses.

4. Caractérisation des risques liés à l'arsenic hydrique dans l'Allier et le Puy-de-Dôme

La poursuite de la démarche d'ERS a été conduite dans l'Allier et le Puy-de-Dôme compte tenu de la bonne connaissance de l'exposition potentielle des populations à partir des données du contrôle sanitaire. Elle n'a pas pu être réalisée en Haute-Loire, les données du contrôle sanitaire étant trop parcellaires.

4.1. Méthodes

4.1.1. Effets cutanés non cancérogènes (hyperpigmentation, kératoses cutanées)

Le principe de l'évaluation de l'impact de l'exposition à l'Asi sur l'apparition de ces effets cutanés (dit effets à seuil) consiste en la comparaison, pour chaque « UDI à risque », de la dose journalière d'exposition totale (DJEtot) – i.e. prenant en compte les apports d'As par voie hydrique et par les autres aliments – à la DJT calculée par l'US EPA. Le rapport DJEtot/DJT est appelé quotient de danger (QD). Un rapport inférieur à 1 signifie l'absence de danger pour la

population exposée, un rapport supérieur à 1 signifie que les effets toxiques peuvent survenir sans qu'il soit possible de prédire la probabilité de survenue du danger. Il s'agit donc d'une évaluation de nature qualitative. La comparaison n'est valide que si l'on considère une durée d'exposition minimale de 7 ans [62].

La DJT élaborée par l'US EPA est de 0,3 µg/kg-j. Elle a été calculée en tenant compte des apports en Asi par les aliments et l'eau. En France, la DGAL a estimé à 11 µg/j l'apport en Asi via les aliments autres que l'eau de boisson. Il s'agit d'une moyenne des apports chez l'adulte et l'enfant. Pour chaque « UDI à risque », la DJEtot à l'As a donc été calculée uniquement en considérant un individu « vie entière ».

Le QD a été calculé par le rapport DJEtot/DJT, pour un scénario moyen et pour un scénario extrême de consommation d'eau, chez les individus « vie entière ».

4.1.2. Cancers cutanés (carcinomes baso et spino-cellulaires, maladie de Bowen)

Pour chaque « UDI à risque », la caractérisation du risque de cancer cutané a été réalisée dans deux situations.

Situation 1 : on ne prend pas de mesures pour réduire les concentrations en As dans les eaux distribuées par les « UDI à risque ».

Les populations actuellement desservies par ces UDI sont considérées comme exposées à la concentration moyenne en As relevée sur la période 1991-2000 durant leur vie entière. Si l'on suit l'ensemble de la population exposée pendant 70 ans, et sous réserve d'un certain nombre d'hypothèses exposées plus haut (cf pages 43), on peut caractériser le risque de cancer cutané de cette population de deux façons :

- En estimant l'excès de risque individuel (ERI) encouru par les populations exposées, c'est-à-dire la probabilité supplémentaire qu'a un individu « exposé » via l'eau distribuée par l'UDI de son lieu d'habitation de développer un cancer cutané au cours de sa vie par rapport à un individu non exposé.
- En estimant le nombre de cancers cutanés en excès auquel on peut s'attendre sur la période de suivi sur l'ensemble de la population « exposée ». On parle alors en termes d'impact collectif.

Pour chaque « UDI à risque », l'ERI se calcule de la façon suivante :

$$\text{ERI} = \frac{\text{DJEau}}{(\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j})} * \text{ERU} * \frac{\text{Durée d'exposition}}{70} \quad ((\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j})^{-1})$$

Avec :

- DJEau = Dose Journalière d'exposition à l'As par voie hydrique pondérée par le poids corporel ;
- ERU=Excès de risque unitaire ou VTR estimée pour le risque de cancer cutané induit par l'ingestion d'Asi (ingestion d'eau exclusivement) de façon chronique. L'ERU vaut 1,75 (µg/kg-j)⁻¹ ;
- Durée d'exposition qui dépend de la situation considérée (ici 70 ans).

Les ERI ont été calculés pour deux scénarios moyen et extrême de consommation d'eau pour tenir compte des comportements extrêmes des individus.

L'impact collectif (IC) n'a été calculé que pour un scénario moyen de consommation d'eau. L'IC correspondant à chaque « UDI à risque » vaut :

$$IC = ERI * N$$

Avec N, la taille de la population desservie par l'UDI.

Le calcul de l'impact collectif global pour l'ensemble des « UDI à risque » à l'échelle du département est égal à la somme des IC pour chaque « UDI à risque ».

Situation 2 : on prend des mesures de suppression de l'As dans les « UDI à risque ».

Les populations desservies actuellement par ces UDI vont avoir une durée d'exposition à l'As hydrique variable selon leur âge (sous l'hypothèse qu'ils sont exposés depuis leur naissance).

Pour chaque « UDI à risque », le calcul des ERI et de l'IC a été réalisé séparément chez les adultes (15-70 ans) et les enfants (0-14 ans), en considérant les paramètres d'exposition définis plus haut (tableau 8). Le calcul de l'impact collectif global à l'échelle du département a été fait comme pour la situation 1 et l'on en a déduit le nombre de cancers cutanés que l'on pourrait éviter dans la population actuellement exposée.

Remarque :

La répartition en deux classes d'âge des populations desservies par chaque UDI (0-14, 15-70 ans) n'était pas connue et a été estimée.

Une UDI peut desservir une ou plusieurs communes, dans leur totalité ou partiellement. Pour chaque UDI, le nom de la (ou des) commune(s) desservies ainsi que le nombre total d'habitants desservis étaient connus. Les données du recensement 1999 ont permis de connaître la répartition par classes d'âge de toutes les communes desservies. Sous l'hypothèse que les UDI desservent les communes dans leur totalité, la répartition par classes d'âge a été calculée et appliquée à la population desservie par l'UDI.

4.2. Résultats

4.2.1. Effets cutanés non cancérogènes (hyperpigmentation, kératoses cutanées)

Le tableau 12 résume les calculs de DJEeau et de quotients de dangers (QD) effectués dans l'Allier et le Puy-de-Dôme en présentant les résultats :

- Pour l'« UDI à risque » exposant le moins les populations (« UDI la moins exposante ») : la concentration moyenne en As était de 6 µg/L (base du calcul de la DJEeau) et la concentration maximale, de 10 µg/L (base de la définition d'une « UDI à risque » dans l'étude) ;
- Pour l'« UDI à risque » exposant le plus les populations (« UDI la plus exposante ») : la concentration moyenne en As était de 169 µg/L et la concentration maximale, de 175 µg/L ;
- Pour une UDI qui aurait une concentration moyenne en As hydrique de 10 µg/L.

Ces calculs ont été faits pour le scénario « vie entière » (0-70 ans) uniquement.

TABLEAU 12 : Rapport DJEeau/DJT et quotients de dangers dans les « UDI à risque »⁽¹⁾ en fonction des comportements de consommation d'eau d'individus « vie entière ». Valeurs minimales et maximales.

	UDI la moins exposante ⁽²⁾	UDI la plus exposante ⁽³⁾	UDI avec [As] ⁽⁴⁾ =10 µg/L
Consommation d'eau « moyenne »			
DJEeau (µg/kg-j)	0,2	5,1	0,3
DJEeau / DJT	0,6	17,1	1,0
QD (DJEtotal/DJT)	1,2	17,6	1,5
Consommation d'eau « extrême »			
DJEeau (µg/kg-j)	0,3	7,3	0,4
DJEeau / DJT	0,9	24,2	1,4
QD (DJEtotal/DJT)	1,4	24,8	2,0

(1) UDI pour lesquelles au moins une concentration en As était supérieure ou égale à 10 µg/L (cf page 41)

(2) Dans cette UDI, la concentration en As moyenne était de 6 µg/L (base du calcul de la DJEeau) et la concentration en As maximale, de 10 µg/L (base de la définition d'une « UDI à risque » dans l'étude)

(3) Dans cette UDI, la concentration en As moyenne était de 169 µg/L et la concentration en As maximale, de 175 µg/L.

(4) [As]=Concentration en As hydrique

Dans la commune la plus exposée (concentration en As hydrique moyenne de 169 µg/L), les populations exposées avaient 17,6 fois plus de risque d'atteintes cutanées non cancéreuses que les non exposés pour une consommation moyenne d'eau. Pour une concentration en As hydrique de 10 µg/L, en considérant les apports en Asi par tous les aliments, les QD étaient tous supérieurs à un, quel que soit le profil de consommateur d'eau considéré.

4.2.2. Cancers cutanés (carcinomes baso et spino-cellulaires, maladie de Bowen)

Les valeurs minimales et maximales des ERI calculées pour l'Allier et le Puy-de-Dôme sont présentées dans le tableau 13. La probabilité supplémentaire qu'a un individu consommant tous les jours de sa vie 1,9 L/j d'eau contaminée par l'As de développer un cancer cutané par rapport à un individu non exposé variait entre 3,2 pour 10 000 habitants et 9 pour 1 000 habitants selon l'UDI considérée. Un individu consommant 2,9 L d'eau totale par jour pouvait présenter un ERI allant jusqu'à $1,2 \cdot 10^{-2}$.

TABLEAU 13 : ERI dans les « UDI à risque »⁽¹⁾ en fonction des comportements de consommation d'eau d'individus « vie entière ». Valeurs minimales et maximales.

	UDI la moins exposante ⁽²⁾	UDI la plus exposante ⁽³⁾	UDI avec [As] ⁽⁴⁾ =10 µg/L
Consommation d'eau « moyenne »	$3,2 \cdot 10^{-4}$	$8,6 \cdot 10^{-3}$	$5,1 \cdot 10^{-4}$
Consommation d'eau « extrême »	$4,5 \cdot 10^{-4}$	$1,2 \cdot 10^{-2}$	$7,3 \cdot 10^{-4}$

(1) UDI pour lesquelles au moins une concentration en As était supérieure ou égale à 10 µg/L (cf page 41)

(2) Dans cette UDI, la concentration en As moyenne était de 6 µg/L (base du calcul de la DJEeau) et la concentration en As maximale, de 10 µg/L (base de la définition d'une « UDI à risque » dans l'étude).

(3) Dans cette UDI, la concentration en As moyenne était de 169 µg/L et la concentration en As maximale, de 175 µg/L.

(4) [As]=Concentration en As hydrique

Dans l'Allier, on a estimé à environ 25 le nombre de cas de cancers cutanés en excès qui surviendraient sur 70 ans, soit deux cas en excès tous les cinq ans (tableau 14). Si l'on prenait des mesures pour réduire les concentrations en As en deçà de 10 µg/L, le nombre de cas de cancers cutanés que l'on pourrait éviter dans la population actuellement exposée serait d'environ 12 sur 70 ans.

Dans le Puy-de-Dôme, on a estimé à environ 76 le nombre de cas de cancers cutanés en excès qui surviendraient sur 70 ans, soit environ un cas en excès par an (tableau 14). Si l'on prenait des mesures pour réduire les concentrations en As en deçà de 10 µg/L, le nombre de cas de cancers cutanés que l'on pourrait éviter dans la population actuellement exposée serait d'environ 37 sur 70 ans.

TABLEAU 14 : Impact sanitaire lié à l'exposition chronique à l'arsenic hydrique (modèle de consommation moyen) – Allier et Puy-de-Dôme

		Allier		Puy-de-Dôme	
		Effectif	IC vie entière	Effectif	IC vie entière
Situation 1 ⁽¹⁾	Tous	32 260	25,5	87 913	75,6
Situation 2 ⁽²⁾	Enfants (0-14 ans)	5 062	0,7	14 595	2,2
	Adultes (15-70 ans)	27 198	12,4	73 318	36,3
	Tous	32 260	13,1	87 913	38,5
	Nombre de cancers évitables	32 260	12,4	87 913	37,1

(1) Situation 1 : on ne prend pas de mesures pour réduire les concentrations en As dans les eaux distribuées par les « UDI à risque »

(2) Situation 2 : on prend des mesures de suppression de l'As dans les « UDI à risque »

4.3. Discussion

Dans l'Allier et dans le Puy-de-Dôme, les calculs d'excès de risque individuels (ERI) mis en évidence étaient tous élevés et supérieurs au seuil de risque dit « acceptable » de 10^{-5} , qui est adopté par l'OMS pour établir ses recommandations concernant les toxiques cancérigènes dans l'eau ; un ERI maximal de l'ordre du pour cent a été observé dans la population la plus exposée de l'étude.

La caractérisation des risques sanitaires repose sur des calculs nécessitant de faire de nombreuses hypothèses qui peuvent sur ou sous-estimer les risques calculés. Les deux facteurs influençant le plus les résultats sont les données concernant l'exposition à l'As hydrique et la VTR utilisée.

- En ce qui concerne l'exposition à l'As hydrique, le choix a été fait de se placer dans la situation la plus défavorable possible en considérant que les populations exposées ne consomment que de l'eau distribuée au robinet.
- En ce qui concerne la VTR pour le cancer cutané, élaborée par l'US EPA, les experts s'accordent pour dire qu'elle sur-estime vraisemblablement beaucoup les excès de risques, en particulier aux faibles doses. L'étude de Karagas et coll, aux Etats-Unis, suggère l'existence d'une relation exposition-risque à seuil [29]. Néanmoins, les mécanismes d'action cancérigènes de l'Asi sont mal connus et l'US EPA a conservé une démarche conservatrice (utilisation du modèle multi-étapes généralisé sans seuil de dose) lors de la mise à jour de cette VTR en 1998.

Les données concernant le poids et la consommation d'eau influencent moins les résultats. Le poids moyen des français était proche de celui des anglais [59] et les données concernant la

consommation d'eau pouvaient être considérées comme assez réalistes si l'on compare les données choisies à celles de l'enquête INCA. Mais ces deux facteurs influencent en réalité assez peu les calculs des excès de risque. L'ensemble des hypothèses retenues pour le calcul des risques va néanmoins dans le sens d'une sur-estimation des excès de risque calculés.

Le nombre de cas en excès de cancers cutanés (de type carcinomes) auquel il faut s'attendre chez les populations exposées était faible (respectivement 0,4 et 1,1 cas en excès par an dans l'Allier et le Puy-de-Dôme) si l'on compare ces données au taux d'incidence annuel des carcinomes baso-cellulaires estimé à 70/100 000, et des carcinomes spino-cellulaires, estimé à 10/100 000 en France [60]. Néanmoins, il faut rester prudent en ce qui concerne la comparaison de ces chiffres. En effet, les cancers cutanés observés à Taïwan étaient particuliers de par leur localisation (au niveau des zones non exposées du corps) et leur multiplicité chez un même individu. Yeh et coll ont analysé 238 coupes histologiques de cancers cutanés liés à l'exposition à l'As hydrique à Taïwan : 19 % des lésions étaient des carcinomes spino-cellulaires, 15 %, des tumeurs de type baso-cellulaires et 58 % des carcinomes intra-épidermiques (maladie de Bowen). Par ailleurs, dans 99,5 % des cas, les lésions étaient multiples [30].

En ce qui concerne l'évaluation du risque de pathologies non cancérigènes (lésions cutanées pouvant être compliquées d'atteinte vasculaire périphérique), les quotients de danger étaient tous supérieurs à 1, renforçant les résultats observés lors de l'évaluation du risque de cancers cutanés.

Les résultats de cette ERS permettent de souligner l'importance des risques encourus par les populations exposées à des teneurs en As hydrique comprises entre 10 et 50 µg/L et fournissent des arguments sanitaires chiffrés qui devraient permettre d'anticiper la mise en application de la future norme de 10 µg/L dans les UDI concernées. L'utilisation de l'ERS comme outil de gestion des risques liés à la présence d'As dans les eaux de boissons pourrait être améliorée de deux façons :

- 1) En estimant une distribution des ERI pour les cancers cutanés pour chaque UDI ; cette démarche prendrait en compte de façon intégrée la distribution des différents paramètres d'exposition (consommation d'eau, concentration en As hydrique, valeurs de l'intervalle de confiance à 95 % de la VTR de l'US EPA) ;
- 2) En quantifiant le risque de cancers de la vessie et/ou du poumon. Deux options peuvent être envisagées :
 - réaliser la même démarche que l'US EPA a retenue pour établir une norme, i.e. utiliser les données d'études taiwanaises et réaliser une ERS en adaptant ces résultats aux données françaises ;
 - établir une relation dose-réponse pour ces cancers en France, i.e. réaliser une étude épidémiologique.



Conclusions et recommandations

1. Conclusions

L'ampleur du problème de santé publique posé par l'exposition à l'arsenic (As) présent dans les eaux destinées à la consommation humaine à des teneurs supérieures à la future norme de 10 µg/L s'exprime à la fois en termes de taille de population potentiellement exposée et de risque encouru par ces populations.

Tout d'abord, c'est plus de 120 000 personnes qui étaient exposées à des teneurs en As hydrique supérieures à 10 µg/L dans l'Allier et le Puy-de-Dôme en 2001, d'après l'évaluation des risques sanitaires réalisée dans ces deux départements. Ces chiffres sont proches de ceux du bilan réalisé en 1997. Ce bilan avait estimé à 200 000 le nombre de personnes potentiellement exposées dans 44 départements français.

L'évaluation des risques sanitaires a également permis de montrer que les excès de risque de cancers cutanés (hors mélanomes) étaient élevés et supérieurs au risque considéré comme « acceptable » par l'OMS (10^{-5}) ou par l'US EPA (10^{-6}). Cette évaluation des risques a été réalisée en considérant comme effet critique le carcinome cutané en l'absence d'autres valeurs toxicologiques de référence disponibles. Or, l'exposition chronique à l'As hydrique est également responsable de la survenue de cancers du poumon et de la vessie, et une augmentation du risque a été montrée pour des teneurs en As hydrique inférieures à la norme actuelle de 50 µg/L dans deux études épidémiologiques. L'As hydrique serait également un facteur de risque de développement de pathologies cardio-vasculaires et du diabète non insulino-dépendant. Aux Etats-Unis, l'établissement de la norme de 10 µg/L pour l'As dans les eaux de consommation est basée sur l'évaluation du risque de cancer du poumon et de la vessie pour la population américaine. Le CIRC doit débiter la réévaluation de la toxicité de l'As à l'automne 2002.

Compte tenu des nouveaux dangers identifiés et des résultats de l'évaluation des risques sanitaires réalisée en Auvergne, des mesures en termes de gestion s'imposent dès à présent. Des orientations de recherche peuvent être proposées par ailleurs.

2. Recommandations

2.1. En termes de gestion

Des mesures visant à réduire les niveaux d'As dans les eaux destinées à la consommation humaine à des niveaux inférieurs à 10 µg/L s'imposent dès à présent pour deux raisons. La première est que les dangers mis en évidence pour une ingestion d'As hydrique sont graves (cancers cutanés, cancers du poumon, cancers de la vessie) et que le risque de survenue a été mis en évidence pour des niveaux d'exposition à l'As inférieurs à la norme actuellement en vigueur. La seconde est que le nombre d'unités de distribution concernées est important en France et que la mise en place des solutions prendra du temps.

Par ailleurs, la **surveillance exhaustive et continue** de l'exposition à l'As hydrique des populations est nécessaire :

- 1) Pour aider à l'application de la future norme, en permettant un bilan exhaustif de l'exposition à l'As hydrique, s'appuyant principalement sur les données de la base SISE-eaux qui couvre désormais tous les départements (ce n'était pas le cas en 1997). Ces données devront être complétées pour assurer leur représentativité géographique et éventuellement temporelle.
- 2) Pour, en cas de contamination chronique ou ponctuelle des eaux par l'As, permettre une évaluation de l'exposition potentielle des populations qui soit simple et rapide.
- 3) Pour identifier, sur la base de l'importance de l'exposition et de la taille des populations potentiellement exposées, les situations nécessitant la mise en œuvre rapide des solutions techniques les plus efficaces. Les solutions sont parfois difficiles à trouver compte tenu de leur coût, en particulier dans les petites unités de distribution.

2.2. En termes de recherche

D'une façon générale, l'utilisation de l'évaluation des risques sanitaires comme outil de gestion du risque pourrait être améliorée si l'on pouvait tenir compte de toute l'information concernant les paramètres d'exposition utilisés dans la méthode. Ainsi, l'intégration de la distribution de ces paramètres pourrait permettre de calculer la distribution des excès de risque individuels. Les données recueillies au cours de ce travail pourraient être utilisées à titre d'exemple, en particulier dans le département de l'Allier.

Enfin, des études épidémiologiques concernant le cancer du poumon, le cancer de la vessie, le diabète non insulino-dépendant et les risques cardio-vasculaires doivent être envisagées en France. De telles études pourraient permettre :

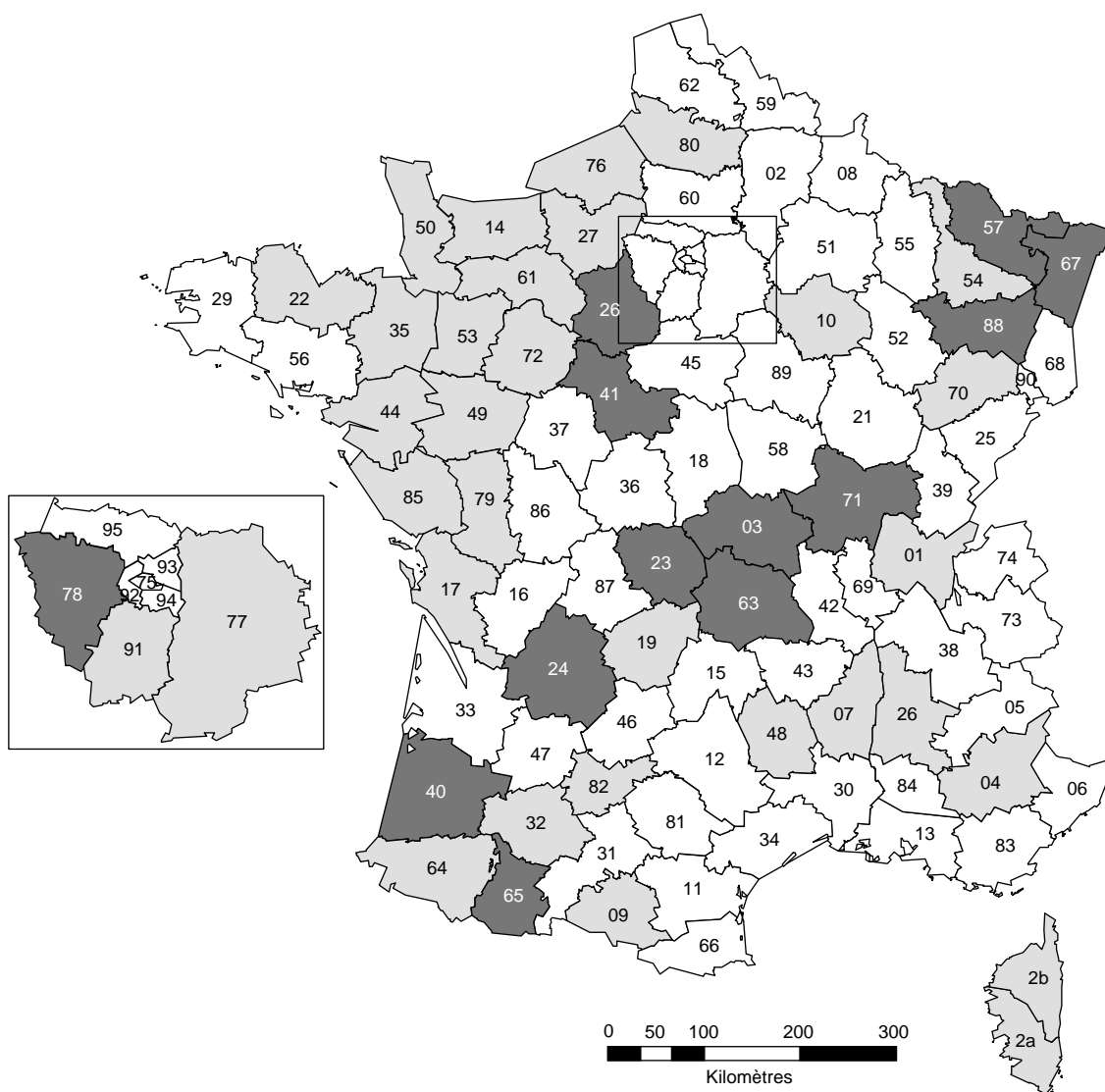
- 1) D'évaluer l'impact sanitaire de l'exposition à l'arsenic hydrique sur la population pour ces pathologies ;
- 2) De conforter les connaissances dans le domaine des expositions de faible niveau.



Annexe 1

Bilan de la contamination en arsenic des eaux destinées à la consommation humaine en France métropolitaine, 1997

FIGURE 1 : Bilan de la contamination en arsenic des eaux destinées à la consommation humaine en France métropolitaine, 1997, [11].



- Départements n'ayant pas répondu à l'enquête ou dont la réponse n'était pas exploitable
- Départements ayant répondu à l'enquête, sans installation produisant une eau avec plus de 10 µg/L d'As.
- Départements ayant répondu à l'enquête où une installation au moins produit une eau avec plus de 10 µg/L d'As.

Sources : Fond des départements : © BD CARTO ® 1999
Données sur l'eau : BD Sise-Eaux



Annexe 2

Caractéristiques de l'exposition à l'arsenic hydrique
des populations dans les études écologiques

Les études taiwanaises ont toutes été menées dans le sud-ouest de l'île, qui est une zone d'arsénicisme endémique. Dans cette région, la contamination des eaux par l'As est d'origine naturelle. L'exposition des populations a débuté dans les années 1910-1920 lorsque des puits artésiens ont été creusés pour remplacer les puits superficiels. A partir de 1956, un réseau de distribution de l'eau a été progressivement mis en place, d'abord dans les zones urbaines puis dans les zones rurales. En 1975, environ 50 % de la population était desservie par ce système (30 % en milieu rural). La concentration en As variait considérablement selon les puits artésiens (entre 10 et 1820 µg/L) mais était, en règle générale, très élevée, de l'ordre de plusieurs centaines de microgrammes par litre. Les variations temporelles des concentrations en As de l'eau des puits ont été étudiées mais les résultats sont contradictoires. Il convient de souligner néanmoins que les méthodes analytiques utilisées à l'époque étaient peu sensibles et imprécises (méthode de Natelson). Dans l'étude de Chen et coll, le type de puits utilisé a servi de base pour définir des classes d'exposition (population utilisant des puits artésiens seuls (exposition forte), des puits superficiels seuls (pas d'exposition) ou les deux (exposition intermédiaire) [20]. Dans les autres études menées dans ce pays, c'est la concentration en As hydrique, mesurée dans les puits qui a été utilisée [21, 22, 26, 32].

Au Chili, deux études ont été conduites dans la région II, située au Nord du pays. En 1992, 85 % de la population se concentrait dans deux pôles urbains : Antofagasta et la zone de Calama-Chuquicamata. Les données sur l'As hydrique sont disponibles depuis les années 50. Dans les plus grandes villes de la région II, les concentrations en As hydrique ont été supérieures à 60 µg/L jusqu'en 1987 avec un maximum entre 1958 et 1970 (860 µg/L à Antofagasta, plus de 150 µg/L dans les autres villes) ; après 1987, les teneurs variaient entre 10 et 60 µg/L selon les villes, sauf pour des petites villes (moins de 3 000 habitants), dans lesquelles les premiers prélèvements réalisés en 1990-1992 ont montré des concentrations en As hydrique de l'ordre de 500 µg/L. Les concentrations étaient néanmoins très variables d'un prélèvement à l'autre et on ne dispose d'aucune information sur les techniques analytiques utilisées. A Antofagasta, l'exposition des populations à l'As est essentiellement d'origine hydrique. En revanche, dans la zone minière de Calama-Chuquicamata, l'exposition se fait également par voie respiratoire, et ce depuis les années 50. En 1986, les concentrations aériennes en As étaient de 2,4 µg/m³ et en 1992, de 1,16 µg/m³. Enfin l'exposition d'origine professionnelle y est probable. Dans les deux études chiliennes, cette région a été considérée comme la zone exposée [23, 24].

En Argentine, les données étaient peu nombreuses. Dans les deux zones les plus exposées, la concentration la plus élevée a été 533 µg/L (avec une moyenne de 178 µg/L). Trois classes d'exposition ont été définies à partir des informations concernant la fréquence des cas d'arsénicisme rapportés couplée à la connaissance de concentration en As élevée [25, 33]

En Australie, la contamination des sols et des eaux est d'origine naturelle ou anthropique (activité minière, usage de pesticides). L'étude a porté sur 22 zones géographiques pour lesquelles les concentrations dans les sols ou dans les eaux étaient supérieures à 100 µg/kg ou à 10 µg/L respectivement. L'étendue des concentrations en As hydrique était très variable (1-1077 µg/L). On ne disposait pas d'information concernant les techniques analytiques utilisées [27].

En Belgique, l'exposition des populations à l'As dans la zone étudiée a une origine naturelle et industrielle, entraînant une exposition par voie hydrique mais également par voie aérienne ; une exposition professionnelle à l'As ne peut non plus être exclue dans cette étude. Entre 1985 et 1989, une campagne d'imprégnation à l'As (dosages dans les urines) réalisée en population générale ainsi qu'un bilan de l'As hydrique ont été réalisés pour étudier l'impact sanitaire de l'exposition à divers toxiques (dont l'As). Les résultats de ces études ont permis de définir trois zones avec trois niveaux d'exposition [34]. C'est la seule étude à avoir porté sur des populations exposées à des concentrations en As hydrique inférieures à 50 µg/L.



Annexe 3

Arsenic hydrique et risque de cancer cutané
(carcinomes, mélanomes)

Etudes écolologiques

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen, 1985 [20]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1968-82	84 villages situés en zone d'endémie de BFD ¹ Tous âges >120 000 personnes en 1982	<u>Indicateur</u> : type puits utilisés : superficiel (pas d'exposition à l'As) ou artésien (étendue [As] _{eau} ² =350-1140 µg/L ³) <u>Classement villages</u> en 3 groupes (index exposition) fonction type puits : (1) superficiels (pas d'exposition) (2) superficiels + artésiens (3) puits artésiens seuls (exposition forte)	Mélanomes cutanés (code CIM ⁴ 8-172) <u>Source données</u> : certificats décès <u>Qualité données</u> : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	95 décès <u>RSM</u> ⁵ zone étude vs Taiwan (taux spécifique mortalité par âge = réf) Hommes : 5,3[3,8-6,9] Femmes : 6,5[4,7-8,4] Dans zone étudiée, relation <u>exposition-risque significative</u> RSM maximum >1 000 pour zone la plus exposée (3)
Wu, 1989 [21]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1973-86	42 villages situés en zone d'endémie de BFD ≥20 ans ~900 000 personnes années à risque	<u>Source données</u> : mesures [As] _{eau} en 1964-66 (étendue : 0-1752 µg/L) <u>Indicateur</u> : médiane [As] _{eau} par village <u>Classement villages</u> en 3 groupes (index exposition) fonction médiane [As] _{eau} : (1)<300 µg/L (2)300-590 (3)≥600	Cancers cutanés hors mélanomes (code CIM 8-173) <u>Source données</u> : certificats décès <u>Qualité données</u> : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	36 décès (hommes+femmes) Gradient croissant des taux de mortalité ajustés sur âge avec index exposition (p <0,001 dans les 2 sexes)
Chen, 1990 [22]	Taiwan	Etude de mortalité Période : 1972-83	314 zones administratives sur les 361, dont 4 situées en zone d'endémie de BFD >20 millions de personnes	<u>Source données</u> : mesures en 1974-76. (83 656 puits) <u>Indicateur</u> : moyenne des [As] _{eau} des puits d'une même zone administrative (forte homogénéité intra zone)	Cancers cutanés hors mélanomes (code CIM 8-173) <u>Source données</u> : certificats décès <u>Qualité données</u> : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	$\beta = \uparrow$ taux spécifique de mortalité par âge pour \uparrow de 100 µg/L de [As] après ajustement sur indices industrialisation et urbanisation : Hommes : $\beta=0,9$ (p <0,05) Femmes : $\beta=1,0$ (p <0,05) Résultats similaires si exclusion de zones différentes / style de vie
Tsai, 1999 [26]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1971-94	4 villes situées en zone d'endémie de BFD Tous âges ~3 000 000 personnes-années	<u>Source données</u> : mesures [As] _{eau} en 1964-66 (étendue : 250-1140 µg/L (médiane=780))	Cancers tissus conjonctifs et tissus mous+mélanomes (CIM 8/9 Codes 171-172) <u>Source données</u> : certificats décès <u>Qualité données</u> : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 100 % des cas	134 décès. <u>RSM</u> zone étude vs population régionale (taux spécifique mortalité par âge=réf) Hommes : 4,8[3,7-6,2] Femmes : 5,7[4,4-7,2] RSM \uparrow si population de référence = Taiwan

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As] =concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Hopenhayn-Rich, 1998 [25]	Argentine (Province de Cordoba)	Etude de mortalité Période : 1986-91	24 zones administratives rurales. ≥24 ans. ~678 300 personnes en 1991	Sources données : plusieurs campagnes mesures (1930, 1968, 1973, 1985) + fréquence des cas d'arsenicisme 3 classes exposition : (1) faible (2) intermédiaire, définies fonction des 2 sources information (3) forte, basée sur [As] ² _{eau} (2 zones, 1 avec étendue [As]=40-433 µg/L ³ (moyenne, 181) et la 2 ^{ème} avec étendue [As]=50-353 µg/L (moyenne, 174))	Cancers cutanés hors mélanome (CIM ⁴ 9-173) Source données : certificats décès Aucune information sur la qualité des données fournies	91 décès RSM ⁵ zone étudiée vs Argentine (taux spécifique mortalité par âge=réf). Hommes : (1) RSM=2,0[1,4-2,9] (2) RSM=1,5[0,8-2,5] (3) RSM=1,5[0,7-2,7] Femmes : (1) RSM=0,9[0,4-1,5] (2) RSM=0,8[0,3-1,7] (3) RSM=2,8[1,6-4,4]
Rivara, 1997 [23]	Chili, Nord (Région II)	Etude de mortalité Période : 1950-92	Région II ≥15 ans 411 000 habitants (1992)	Source données : mesures régulières [As] _{eau} depuis 1950. Moyenne annuelle [As] par ville >60 µg/L (période 1950-87), puis 10<[As]<60 sur période 1988-92 Max=860 (Antofagasta, période 1958-70)	Cancers cutanés hors mélanome (CIM 8/9-173) Source données : certificats de décès Pas d'informations sur la qualité des données	RR ⁶ région II vs région VIII (zone non exposée, comparaison taux spécifique mortalité par âge et sexe entre 2 zones) : 2,3[1,9-2,9]
Smith, 1998 [24]	Chili, Nord (Région II)	Etude de mortalité Période 1989-93	Région II ≥ 30 ans ~420 600 personnes-années à risque	Source données : mesures régulières de [As] _{eau} depuis 1950, en particulier pour principales villes de la région II. ↑[As] moyenne entre période 1950-54 (123 µg/L) et 1965-69 (568 µg/L) puis ↓ progressive pour atteindre 43 µg/L sur période 1990-94	Cancers cutanés hors mélanome (CIM 9-173) Source données : certificats de décès Pas d'informations sur la qualité des données	27 décès RSM ⁵ région II vs tout le Chili sauf Région II (population non exposée, taux spécifique mortalité par âge=réf) : Hommes : 7,7[4,7-11,9] Femmes : 3,2[1,3-6,6]
Hinwood, 1999 [27]	Australie	Etude d'incidence Période 1982-91	152 306 personnes étudiées habitant 22 zones avec [As] élevées dans sols (>100 mg/kg) ou dans eaux (>10 µg/L). Tous âges	Source données : mesures [As] dans l'eau et dans les sols. 4 classes exposition fonction [As] _{eau} : <10, 10-100, 100-200 et >200 µg/L	Mélanomes (CIM 9 172,0 et 172,9) Source données : registre Pas d'informations sur l'exhaustivité et la qualité des données	477 cas incidents RSI ⁵ zone étudiée vs Province de Victoria (taux spécifique d'incidence par âge et sexe=réf) : 1,4[1,2-1,5] Pas de relation exposition-risque

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(f)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶Risque relatif

Etudes analytiques

Référence			
<p>Lieu Tseng, 1968, 1977 [15, 17]</p> <p>Protocole Population Exposition Santé Résultats</p>	<p>Taiwan, sud-ouest</p> <p>Transversal Etude de prévalence Période : 1965</p> <p>Exposés : 40 421 habitants de 37 villages situés en zone d'endémie de BFD¹ Age moyen : 23 ans 47,6 % d'hommes Non exposés : 7 500 Age moyen : 20,4 57,2 % d'hommes</p>	<p>Source données : mesures [As]_{eau}, 1964-66. Etendue [As]² (µg/L)³ : Zone exposée : 10-1820 Zone témoin, 1-17 µg/L. Indicateur : valeur de [As] Classement villages en 3 groupes selon indicateur (index exposition) : 0-290 ; 300-590 et ≥600 µg/L Exclus : villages avec variations de [As] trop fortes selon puits</p>	<p>Carcinomes cutanés Source données : Examen clinique + examen anatomopathologique dans plus de 70 % des cas</p>
<p>Tsuda, 1995 [38]</p>	<p>Japon, Niigata Prefecture Cohorte rétrospective Etude de mortalité Période : 10/1959-02/1992</p> <p>Exposés : 454 sujets 0-70 ans 82 % des hommes fumeurs 7 % des femmes fumeuses Pas de perdus de vue. Population de référence (non exposée) : population régionale ou nationale</p>	<p>Source données : mesures [As]_{eau} en 1959 suite à contamination des ressources eau par rejets industriels pendant 5 ans (1954-1959) Etendue : 0-3 000 µg/L Indicateur : valeur de la mesure de [As] 3 classes d'exposition : - faible <50 µg/L (N=254) - intermédiaire : 50-1 000 µg/L (N=76) - forte >1 000 µg/L (N=113) A noter : pas d'exposition à l'As d'origine aérienne ou professionnelle</p>	<p>Aucun décès par cancer cutané constaté sur période étude mais 2 cas de cancer et 14 cas de maladie de Bowen (carcinome in situ) diagnostiqués chez les sujets les plus exposés Remarque : l'objectif de la publication était l'étude des cancers internes</p>
<p>Lewis, 1999 [28]</p>	<p>USA, Utah, Comité de Millard Cohorte rétrospective - Etude de mortalité Période : 1977-96</p> <p>Exposés : 4 058 mormons entrés dans la communauté entre 1900 et 1945 et vivant dans 7 villes. Age : >70 % avaient >60 ans en 1992 51,6 % d'hommes Perdus de vue : 7,4 % Population de référence : population blanche Utah A noter un style de vie différent entre deux populations (pas d'alcool, de tabac et de caféine)</p>	<p>Décès par mélanome (CIM⁴ 9) Source données : Certificat de décès avec vérification de la cause si doute. Cause décès vérifiée sur 5 à 10 % des certificats. Hommes : 1,8[0,5-4,7] (4 cas, tous dans classe la moins exposée (1), avec RSM=5,3 (p<0,05)) Femmes : 1,8[0,5-4,7] (4 cas, tous dans classe la moins exposée (1), avec RSM=5,3 (p<0,05)) Pas de relation exposition-risque mais effectifs faibles</p>	<p>7 décès sur les 2 203 au total. RSM⁵ ensemble population mormons / Population référence : Hommes : 0,8[0,2-2,4] (3 cas) Femmes : 1,8[0,5-4,7] (4 cas, tous dans classe la moins exposée (1), avec RSM=5,3 (p<0,05)) Pas de relation exposition-risque mais effectifs faibles Réf : Taux mortalité spécifiques population blanche Utah par âge, période 1950-92</p>

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As] =concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

⁶Risque relatif ¹µg/kg=milligrammes par kilos de poids

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Karagas, 2001 [29]	USA, New-Hampshire	Cas témoins Période : 07/1993-06/1995	Cas incidents : 587 cas de carcinomes basocellulaires (CBC) et 287 de carcinomes spino-cellulaires (CSC) Taux participation : 64 % Age : 25-74 Témoins : 524 sujets appariés sur âge (10 ans) et sexe, recrutés en population générale. Taux participation : 50 %	Source données : mesure [As] ³ dans ongles doigts de pied. Indicateur : Log[As]ongles 6 classes exposition fonction percentiles (P) de distribution [As] dans ongles témoins : ≤P50, P50-P75, P75-P90, P90-P95, P95-P97, ≥P97. Pour information : 5,7 % des ménages ont [As] _{eau} ≥ 10 µg/L ³ . Etendue valeurs ≤0,01-181 µg/L	Source données : registre identification des cas invasifs de CBC et CSC Exclusion des mélanomes et des CSC in situ (maladie de Bowen) Registre couvre >90 % des dermatologistes et centres d'anatomopathologie de l'Etat et de ses frontières	OR ⁸ ajustés sur âge et sexe, avec référence= classe exposition « ≤P50 » CSC : Pour toutes classes exposition, OR ≈ 1 sauf pour classe P97-P100 : OR=2,1[0,9-4,7] CBC : pour toutes classes exposition, OR=1 ou <1 (p>0,10), sauf pour classe P97-P100 : OR=1,4[0,7-2,8] P97 correspondrait à [As] _{eau} ≈ 30-50 µg/L Résultats similaires si ajustement sur niveau éducation, tabac, hypersensibilité cutanée lors exposition au soleil, antécédents de radiothérapie

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio



Annexe 4

Arsenic hydrique et risque de cancer des voies urinaires

Etudes écologiques						
Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen, 1985 [20]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1968-82	84 villages situés en zone d'endémie de BFD ¹ Tous âges >120 000 personnes en 1982	Indicateur : type puits utilisés : superficiel (pas d'exposition à l'As) ou artésien (étendue [As] _{eau} ² =350-1140 µg/L ³) Classement villages en 3 groupes (index exposition) fonction type puits : (1) superficiels (pas d'exposition) (2) superficiels + artésiens (3) puits artésiens seuls (exposition forte)	Cancer vessie (code CIM ⁴ 8-188) Cancer rein (code CIM 8-189.0) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	RSM ⁵ zone étude vs Taiwan : (taux spécifique mortalité par âge=réf) Cancer vessie (332 décès) Hommes : 11,0[9,3-12,7] Femmes : 20,1[17,0-23,2] Relation exposition-risque significative RSM maximum=30 pour zone la plus exposée (3) Cancer rein (104 décès) Hommes : 7,7[5,4-10,1] Femmes : 11,2[8,4-14,0] Relation exposition-risque significative. RSM maximum=9 pour zone la plus exposée (3)
Chen, 1988 [32], Wu, 1989 [21]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1973-86	42 villages situés en zone d'endémie de BFD ≥20 ans ~900 000 personnes années à risque.	Source données : mesures [As] _{eau} en 1964-66 (étendue : 0-1752 µg/L) Indicateur : médiane [As] _{eau} par village Classement villages en 3 groupes (index exposition) fonction médiane [As] _{eau} (µg/L) : (1) <300 µg/L (2) 300-590 (3) ≥600	Cancer vessie (code CIM 8-188) Cancer rein et autres organes urinaires (code CIM 8-189) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	Nombre décès (hommes+femmes) Cancers rein : 59 Cancers vessie : 181 Gradient croissant des taux de mortalité ajustés sur âge selon index expo (p<0,001 pour les deux groupes de cancers dans les 2 sexes, sauf pour le cancer du rein chez les femmes où p<0,05)
Chen, 1990 [22]	Taiwan	Etude de mortalité Période : 1972-83	314 zones administratives sur les 361, dont 4 situées en zone d'endémie de BFD >20 millions de personnes	Source données : mesures [As] _{eau} en 1974-76. (83 656 puits) Indicateur : moyenne des [As] _{eau} des puits d'une même zone administrative (forte homogénéité intra zone)	Cancer vessie (code CIM 8-188) Cancer rein et autres organes urinaires (code CIM 8-189) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	β = ↑ taux spécifique de mortalité par âge pour ↑ de 100 µg/L de [As] après ajustement sur indices industrialisation et urbanisation : Cancer vessie : Hommes : β =3,9 (p<0,05) Femmes : β =4,2 (p<0,05) Cancer rein et autres organes : Hommes : β =1,1 (p < 0,05) Femmes : β =1,7 (p < 0,05) Résultats similaires si exclusion de zones différentes / style de vie

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Tsai, 1999 [26]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1971-94	4 villes situées en zone d'endémie de BFD ¹ Tous âges ~3 000 000 personnes-années	Source données : mesures [As] ² _{eau} en 1964-66 (étendue : 250-1140 µg/L ³ (médiane=780))	Cancer vessie (code CIM 8/9-188) Cancer rein et autres organes urinaires (code CIM 8/9-189) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 100 % des cas	RSM ⁵ zone étude vs population régionale (taux spécifique mortalité par âge=réf) Cancers vessie (607 décès) : Hommes : 8,9[7,9-10,0] Femmes : 14,1[12,5-15,8] Cancers rein et autre organes (222 décès) : Hommes : 6,8[5,5-8,3] Femmes : 8,9[7,4-10,6] RSM ↑ si population de référence = Taiwan
Guo, 1997 [35]	Taiwan	Etude d'incidence Période : 1980-87	243 zones administratives Tous âges ~11,4 millions d'habitants	Source données : mesures [As] _{eau} en 1974-76 (83 656 puits) Regroupement des puits en 6 classes : <50, 50-80, 90-160, 170-320, 330-640 et ≥640 µg/L. Indicateur : pour chaque ville, pourcentage de puits répertoriés dans chaque classe d'exposition	Source données : registre Cancers vessie (CIM-O-1 ⁴ -188.0 -188.9), rein (code 189.0 et 189.1) uretères (code 189.2), urètre (code 189.3) % de carcinomes à cellules transitionnelles (CCT) pour cancers vessie (87 %), rein (39 %), uretères (90 %), urètre (41 %) Registre exhaustif, peu de données manquantes pour l'histologie	Association entre le % de puits avec [As]≥640 µg/L et incidence cancers type CCT (vessie, rein ou urètre) dans les deux sexes. Ajustement sur index urbanisation et tabac (ventes de cigarettes) Association non retrouvée pour : - cancers rein type néphroblastomes ou tumeurs à cellules rénales - carcinomes épidermoïdes de vessie
Hopenhayn-Rich, 1996 [33]	Argentine (Province de Cordoba)	Etude de mortalité Période : 1986-91	24 zones administratives rurales. ≥24 ans. ~678 300 personnes en 1991	Sources données : plusieurs campagnes mesures (1930, 1968, 1973, 1985) + fréquence des cas d'arsenicisme 3 classes exposition : (1) faible (2) intermédiaire, définies fonction des 2 sources information (3) forte, basée sur [As] _{eau} (2 zones, 1 avec étendue [As]=40-433 µg/L (moyenne, 181) et la 2 ^{ème} avec étendue [As]= 50-353 µg/L (moyenne, 174))	Cancer vessie (code CIM 9-188) Cancer rein et autres organes urinaires (code CIM 8-189) Source données : certificats décès Aucune information sur la qualité des données fournies	RSM zone étudiée vs toute l'Argentine (taux spécifique mortalité par âge=réf). Cancers_vessie (455 décès) Hommes Femmes (1) 0,8[0,7-1,0] 1,2[0,9-1,6] (2) 1,4[1,1-1,7] 1,6[1,0-2,4] (3) 2,1[1,8-2,5] 1,8[1,2-2,6] P _{tendance} <0,001 <0,001 Cancers rein (284 décès) (1) 0,9[0,7-1,1] 1,0[0,7-1,4] (2) 1,3[1,0-1,7] 1,4[0,9-1,9] (3) 1,6[1,2-2,1] 1,8[1,2-2,6] P _{tendance} <0,001 <0,001

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(0)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Rivara, 1997 [23]	Chili, Nord (Région II)	Etude de mortalité Période : 1950-92	Région II ≥15 ans 411 000 habitants (1992)	Source données : mesures régulières [As] _{eau} depuis 1950. Moyenne annuelle [As] par ville >60 µg/L ³ (période 1950-87), puis 10<[As]<60 sur période 1988-92 Max=860 (Antofagasta, période 1958-70)	Cancer vessie (code CIM 8/9 ⁴ -188) Cancer rein et autres organes urinaires (code CIM 8/9-189) Source données : certificats de décès Pas d'informations sur la qualité des données	RR ⁵ Région II vs région VIII (zone non exposée, comparaison taux spécifique mortalité par âge et sexe entre 2 zones) : Cancers vessie : 6,7[5,9-7,7] Cancers rein : 2,7[2,4-3,1]
Smith, 1998 [24]	Chili, Nord (Région II)	Etude de mortalité Période 1989-93.	Région II ≥30 ans ~420 600 personnes – années à risque	Source données : mesures régulières de [As] _{eau} depuis 1950, en particulier pour principales villes de la région II. ↑[As] moyenne entre période 1950-54 (123 µg/L) et 1965-69 (568 µg/L) puis ↓ progressive pour atteindre 43 µg/L sur période 1990-94	Cancer vessie (code CIM 9-188) Cancer rein et autres organes urinaires (code CIM 9-189) Source données : certificats de décès Pas d'informations sur la qualité des données	RSM ⁵ région II vs tout le Chili sauf Région II (population non exposée, taux spécifique mortalité par âge=réf) : Cancers vessie (157 décès) : Hommes : 6,0[4,8-7,4] Femmes : 8,2[6,3-10,5] Cancers rein, autres organes (73 décès) Hommes : 1,6[1,1-2,1] Femmes : 2,7[1,9-3,8]
Buchet, 1998 [34]	Belgique	Etude de mortalité Période : 1981-91	157 112 personnes Tous âges	Source données : mesures en 1985-89 de [As] _{eau} et [As]urines en population générale 3 zones étudiées A, B, C A, expo forte : [As] _{eau} =20-50 µg/L et [As] _{urines} =35 µg/l B, Expo intermédiaire : [As] _{eau} =5-20 µg/L et [As] _{urines} =11 µg/l C, Non exposée : [As] _{eau} <5 µg/L et [As] _{urines} =12 µg/l	Cancer vessie (code CIM 9-188) Cancer rein et autres organes urinaires (code CIM 9-189) Pas d'information sur l'exhaustivité et la qualité des données	Calcul RSM par rapport à des taux de mortalité spécifiques par âge et sexe au niveau régional ou national : pas de surmortalité dans les zones A et B
Hinwood, 1999 [27]	Australie	Etude d'incidence. Période 1982-91	152 306 personnes étudiées habitant 22 zones avec [As] élevées dans sols (>100 mg/kg) ou dans eaux (>10 µg/L). Tous âges	Source données : mesures [As] dans l'eau et dans les sols. 4 classes exposition fonction [As] _{eau} : <10, 10-100, 100-200 et >200 µg/L	Cancers vessie, uretères, urèthre (CIM 9 188, 189.1-189.3) Cancers rein (CIM 9 189.0, 189.9) Source données : registre Pas d'informations sur l'exhaustivité et la qualité des données	RSI ⁵ zone étudiée vs Province de Victoria (taux spécifique d'incidence par âge et sexe=réf) : Cancers vessie (303 décès) : 0,9[0,8-1,1] Cancers rein, autres organes (134 décès) : 1,2[1,0-1,4] Pas de relation exposition-risque

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶Risque relatif

Etudes analytiques						
Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen, 1986 [37]	Taiwan, sud-ouest	Cas-témoins Période : 01/1980-12/1982	Cas : N=69 sujets décédés d'un cancer Age moyen : 62,5 Hommes, 55 % Taux participation proches : 93 % Témoins : N=368, issus de la population générale, appariés sur âge et sexe Age moyen : 64 Hommes, 60 % Taux participation : 92 %	Source données : <i>questionnaire</i> – Cas : interrogatoire d'un proche, ayant vécu avec le cas pendant >20 ans – Témoin : interrogatoire du sujet Indicateur : Nombre d'années d'utilisation de puits artésiens (pour lesquels [As] très élevées) 4 classes : (1) Pas d'utilisation, (2) 1-20 ans, (3) 21-40 ans, (4) >40 ans	Identification cas : certificats décès, avec cause vérifiée par anapath	OR ⁸ ajustés sur âge, sexe, tabac, régime alimentaire : (1) 1,0 (Réf) (2) 1,3 (3) 1,7 (4) 4,1 P _{tendance} <0,001
Tsuda, 1995 [38]	Japon, Niigata Prefecture	Cohorte rétrospective Etude de mortalité Période : 10/1959-02/1992	Exposés : 454 sujets 0-70 ans 82 % des hommes fumeurs 7 % des femmes fumeuses Pas de perdus de vue. Population de référence (non exposée) : population nationale	Source données : mesures [As] ² _{eau} en 1959 suite à contamination des ressources eau par rejets industriels pendant 5 ans (1954-1959) Etendue : 0-3 000 µg/L ³ Indicateur : valeur de la mesure de [As] 3 classes d'exposition : – faible <50 µg/L (N=254) – intermédiaire : 50-1 000 µg/L (N=76) – forte >1 000 µg/L (N=113) A noter : pas d'exposition à l'As	Cancers vessie (CIM9=188) + cancers « rein + autres voies urinaires » (CIM ⁴ 9 : 188) <u>Source données</u> : Certificats décès avec vérification anatomo-pathologique	3 décès (dont 2 carcinomes à cellules transitionnelles), tous exposés à >1 000 µg/L <u>RSM⁵</u> calculés en référence aux taux spécifiques de mortalité selon âge et sexe, de l'ensemble du Japon (pas de donnée de référence locale) sur la période 1960-1989 Toute la population exposée : RSM=6,3[1,7-18,4] Classe exposition forte : RSM=31,2[8,6-91,8] (RSM=33 pour hommes, 28 pour femmes)

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chiou, 1995 [39]	Taiwan, sud-ouest	Cohorte prospective Période : 1988-93 (moyenne=5 ans)	Suivi de 2 556 sujets (263 BFD+ et 2 293 sujets sains), recrutés lors de 2 études différentes : 1) étude cas-témoins réalisée en 1985 2) étude transversale réalisée en 1988 Ces deux études ont été faites dans la même région de Taiwan	Sources de données : campagne mesures en 1960+ historique résidentiel (lieu, durée) pour chaque sujet 2 indicateurs : 1. expo cumulée (µg/L ³ -ans), 3 classes : (1) <0,1 (2) 0,1-19,9 (3) ≥20 2. Moyenne annuelle de la [As] ² (µg/L). 3 classes : (1) <50 (2) 50-700 (3) ≥710	Cas incidents de cancers vessie Source données : examen de santé annuel, interview, certificats décès, registre	29 cas incidents, analyse sur 20 cas seulement RR ⁶ ajustés sur âge, sexe, tabac, en prenant comme référence la classe d'exposition la plus faible Indicateur 1 (expo cumulée) (1) 1,0 (2) 2,1 [0,6-7,2] (3) 5,1 [1,5-17,3] Indicateur 2 (expo moyenne) (1) 1,0 (2) 1,8 [0,6-5,3] (3) 3,3 [1,0-11,1] (Résultats proches pour index 2 ap ajustement sur statut BFD)
Bates, 1995 [18]	USA, Utah	Cas témoins Période : 1978	Recrutement à partir de la National Bladder Cancer Study. Critères inclusion : - âge : 21-84 ans - lieu résidence=Utah - diagnostic cancer - données exposition + Cas : 117 cas, âge moyen=64 ans, hommes, 83 % Témoins : 266, population générale, appariés sur âge, sexe, 2 témoins/cas Age moyen : 61 ans, hommes, 73 % Durée moyenne résidence ≈ 35 ans dans les 2 groupes	Source données : 1) Mesures [As] dans réseaux d'eau publics (1978-79) Etendue : 0,5-160 µg/L (moyenne=5) [As] <10 µg/L dans 92 % villes [As] >50 µg/L dans 1 ville 2) historique résidentiel (lieu, durée) 3) volume d'eau du réseau d'eau consommée déclaré Indicateur : dose cumulée vie entière (mg)=4 classes : (1) <19, (2) 19-32 (3) 33-52 (4) ≥53	Cancer vessie Diagnostic entre 01/1977 et 12/1979, confirmé par anatomo-pathologie	Analyse chez 71 cas et 170 témoins avant passé >50 % de leur vie dans villes de zone étudiée Calcul OR ⁸ exposition-cancer ajustés : Tous : (1) 1,0 (2) 1,6 [0,8-3,2] (3) 0,95 [0,4-2,0] (4) 1,4 [0,7-2,9] Fumeurs vie : (1) 1,0 (2) 3,3 [1,0-10,8] (3) 1,9 [0,6-6,2] (4) 3,3 [1,1-10,3] ajustement sur âge, sexe, tabac, nb années exposition à eau chlorée, antécédents infection urinaire, niveau éducation, taux urbanisation, exposition professionnelle à risque de cancer vessie

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Kurtio, 1999 [40]	Finlande	Cas-témoins dans cohorte Période : 1981-95	Cohorte : N=144 627, nées entre 1900-30, ayant vécu dans villages, n'ayant pas déménagé au moins entre 1967 et 1980 Cas : 61 cancers vésie, 82 % hommes, 79 ans 49 cancers rein, 49 % hommes, 79 ans Témoins N=275, 59 % hommes, 81 ans Appariement sur année naissance et sexe, 4 témoins/cas	Source données : 1) mesures [As] ² dans puits, 1996 (témoins : <0,05-64 µg/L ³) 2) historique résidentiel (lieu, durée) 3) consommation eau puits (début expo: 1970) Indicateurs 1) [As] _{eau} (µg/L), 3 classes (1) <0,1 (2) 0,1-0,5 (3) ≥0,5 2) Dose journalière d'As (µg/j), 3 classes (1) <0,2 (2) 0,2-1,0 (3) ≥1,0 3) Dose cumulée d'As (mg), 3 classes (1) <0,5 (2) 0,5-2,0 (3) ≥2,0	Cancers vésie et rein identifiés à partir registre	RR ⁶ cancer vésie ajusté sur âge, sexe, tabac Période exposition : début expo-2 ans avant diagnostic : Indicateur 1. ([As] _{eau}) : (1) 1,0 (2) 1,5[0,8-3,1] (3) 2,4[1,1-5,4] Indicateur 2. ([As] en µg/l) : (1) 1,0 (2) 1,3[0,7-2,7] (3) 1,8[0,8-4,0] Indicateur 3. ([As] cumulée, mg) (1) 1,0 (2) 1,6[0,7-3,5] (3) 1,5[0,7-3,2] SI période exposition : début- 10 ans avant diagnostic : RR=1 quel que soit l'indicateur choisi Pour cancers rein, pas d'association avec l'indicateur d'exposition
Lewis, 1999 [28]	USA, Utah, Comté de Millard	Cohorte rétrospective – Etude de mortalité Période : 1977-96	Exposés : 4 058 mormons entrés dans la communauté entre 1900 et 1945 et vivant dans 7 villes. Age : >70 % avaient >60 ans en 1992 51,6 % d'hommes Perdus de vue : 7,4 % Population de référence : population blanche Utah A noter un style de vie différent entre deux populations (pas d'alcool, de tabac et de caféine)	Source données : 1) mesures [As], 1976-97 6 à 46 mesures / ville Etendue des [As] (µg/L) – valeurs : 3,5-620 – moyennes/ville : 18-191 – médiane/ville : 14-166 2) historique résidentiel (lieu, durée) Indicateur : exposition cumulée (en µg/L-an) fonction médiane et historique résidentiel 3 classes exposition : (1) <1 000 (2) 1 000-4 999 (3) ≥5 000	Cancers vésie Cancers rein (CIM ⁹) Source données : Certificat de décès avec vérification de la cause si doute. Cause décès vérifiée sur 5 à 10 % des certificats	RSM ⁵ calculés pour l'ensemble mormons comparés à population de référence Cancers vésie : 5 décès sur les 2203 au total. Hommes : 0,4[0,1-1,2] Femmes : 0,8[0,1-2,9] Pas de relation exposition-risque mais effectifs faibles Cancers rein : 13 décès Hommes : 1,8[0,8-3,3] Femmes : 1,6[0,4-4,1] Pas de relation exposition-risque Réf : taux mortalité spécifiques population blanche Utah par âge, période 1950-92

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵PSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chiou, 2001 [41]	Taiwan, nord-est (Lanyang Basin)	Cohorte prospective Période : inclusion entre 10/1991-09/1994 fin étude : 31/12/1996	8 102 personnes habitant 18 villages, ≥40 ans 50 % hommes	Source données : Mesure [As] ² (µg/L ³) dans puits pour l'étude (1 puits /ménage en général). Etendue <0,15-3843 Moyenne=117 Médiane=27 Utilisation des puits depuis >40 ans pour 50 % des sujets Données manquantes pour 14 % des sujets. Indicateur : valeur de mesure (µg/L). 4 classes : (1) 0-10 (2) 11-50 (3) 51-100 (4) > 100	Cas incidents de cancers voies urinaires Code CIM ⁴ 9 188 (vessie) 189 (rein et autres voies urinaires) Source données : questionnaire annuel, dossier hospitalier, certificat décès, registre	N=18 cas de cancers dont 11 CCT ⁹ . RSI ⁵ /Population nationale : tous cancers : 2,1[1,2-3,2] cancer rein : 2,8[1,3-5,4] cancer vessie : 2,0[0,9-3,6] Relation exposition-risque avec [As] : RR ⁶ ajustés sur âge, sexe, tabac, durée conso eau tous cancers CCT (1) 1 (2) 1,6 (3) 2,3 (4) 4,9* RR cancer CCT pour [As]>50 µg/L vs ≤50 stratifiée sur durée consommation eau : 5,2[0,5-50,3] si durée <40 ans 15,3[1,5-153,3] si durée ≥40 ans

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio ⁹CCT=Carcinome à cellules transitionnelles *-p<0,05



Annexe 5

Arsenic hydrique et risque de cancer du poumon

Etudes écolologiques						
Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen, 1985 [20]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1968-82	84 villages situés en zone d'endémie de BFD ¹ Tous âges >120 000 personnes en 1982	Indicateur : type puits utilisés : superficiel (pas d'exposition à l'As) ou artésien (étendue [As] _{eau} ² = 350-1140 µg/L ³) Classement villages en 3 groupes (index exposition) fonction type puits : (1) superficiels (pas d'exposition) (2) superficiels + artésiens (3) puits artésiens seuls (exposition forte)	Cancer poumon (code CIM ⁴ 8-162) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	565 décès RSM ⁵ zone étude vs Taiwan : (taux spécifique mortalité par âge=réf) : Hommes : 3,2[2,9-3,6] Femmes : 4,1[3,6-4,7] Relation exposition-risque significative RSM maximum = 5 pour zone la plus exposée (3)
Chen, 1988 [32], Wu, 1989 [21]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1973-86	42 villages situés en zone d'endémie de BFD ≥20 ans ~900 000 personnes années à risque	Source données : mesures [As] _{eau} en 1964-66 (étendue : 0-1752 µg/L) Indicateur : médiane [As] _{eau} par village Classement villages en 3 groupes (index exposition) fonction médiane [As] _{eau} : (1) <300 µg/L (2) 300-590 (3) ≥600	Cancer poumon (code CIM 8-162) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	268 décès Gradient croissant des taux de mortalité ajustés sur âge selon index expo (p < 0,001) dans les 2 sexes.
Chen, 1990 [22]	Taiwan	Etude de mortalité Période : 1972-83	314 zones administratives sur les 361, dont 4 situées en zone d'endémie de BFD >20 millions de personnes	Source données : mesures [As] _{eau} en 1974-76 (83 656 puits) Indicateur : moyenne des [As] _{eau} des puits d'une même zone administrative (forte homogénéité intra zone)	Cancer poumon (code CIM 8-162) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 85 % des cas	$\beta = \uparrow$ taux spécifique de mortalité par âge pour \uparrow de 100 µg/L de [As] après ajustement sur indices industrialisation et urbanisation : Hommes : $\beta = 5,3$ (p < 0,05) Femmes : $\beta = 5,3$ (p < 0,05) Baugmentés si exclusion de zones différentes / style de vie
Tsai, 1999 [26]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1971-94	4 villes situées en zone d'endémie de BFD Tous âges ~3 000 000 personnes-années	Source données : mesures [As] _{eau} en 1964-66 (étendue : 250-1140 µg/L (médiane=780))	Cancer poumon (code CIM 8/9-162) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif, confirmation anatomo-pathologique dans 100 % des cas	1 170 décès RSM zone étude vs population régionale (taux spécifique mortalité par âge=réf) Hommes : 3,1[2,9-3,3] Femmes : 4,1[3,8-4,5] RSM \uparrow si population de référence = Taiwan

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Hopenhayn-Rich, 1998 [25]	Argentine (Province de Cordoba)	Etude de mortalité Période : 1986-91	24 zones administratives rurales. ≥24 ans. ~678 300 personnes en 1991	Sources données : plusieurs campagnes mesures (1930, 1968, 1973, 1985) + fréquence des cas d'arsénicose 3 classes exposition : (1) faible (2) intermédiaire, définies fonction des 2 sources information (3) forte, basée sur [As] ² _{eau} (2 zones, 1 avec étendue [As]=40-433 µg/L ³ (moyenne, 181) et la 2 ^{ème} avec étendue [As]= 50-353 µg/L (moyenne, 174))	Cancer poumon (code CIM ⁴ 9-162) Source données : certificats décès Aucune information sur la qualité des données fournies	2 936 décès RSM zone étudiée vs toute l'Argentine (taux spécifique mortalité par âge=réf). Hommes : (1)RSM=0,9[0,9-1,0] (2)RSM=1,5[1,4-1,6] (3)RSM=1,8[1,6-1,9] P _{tendance} <0,001 Femmes : (1)RSM=1,2[1,1-1,4] (2)RSM=1,3[1,1-1,6] (3)RSM=2,2[1,8-2,5] P _{tendance} <0,001
Rivara, 1997 [23]	Chili, Nord (Région II)	Etude de mortalité Période : 1950-92	Région II ≥ 15 ans 411 000 habitants (1992).	Source données : mesures régulières [As] _{eau} depuis 1950. Moyenne annuelle [As] par ville >60 µg/L (période 1950-87), puis 10<[As]<60 sur période 1988-92 Max=860 (Antofagasta, période 1958-70)	Cancer poumon (code CIM 8/9-162) Source données : certificats de décès Pas d'informations sur la qualité des données	RR ⁶ région II vs région VIII (zone non exposée, comparaison taux spécifique mortalité par âge et sexe entre 2 zones) : 5,6[5,3-6,0]
Smith, 1998 [24]	Chili, Nord (Région II)	Etude de mortalité Période 1989-93	Région II ≥ 30 ans ~420 600 personnes-années à risque	Source données : mesures régulières de [As] _{eau} depuis 1950, en particulier pour principales villes de la région II. ↑[As] moyenne entre période 1950-54 (123 µg/L) et 1965-69 (568 µg/L) puis ↓ progressive pour atteindre 43 µg/L sur période 1990-94	Cancer poumon (code CIM 9-162) Source données : certificats de décès Pas d'informations sur la qualité des données	698 décès RSM ⁵ région II vs tout le Chili sauf Région II (population non exposée, taux spécifique mortalité par âge=réf) : Hommes : 3,8[3,5-4,1] Femmes : 3,1[2,7-3,7]

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶Risque relatif

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Buchet, 1998 [34]	Belgique	Etude de mortalité Période : 1981-91	157 112 personnes Tous âges	Source données mesures en 1985-89 de [As] _{eau} ² et [As] _{urines} en population générale 3 zones étudiées A, B, C A, expo forte : [As] _{eau} =20-50 µg/L ³ et [As] _{urines} =35 µg/l B, Expo intermédiaire : [As] _{eau} =5-20 µg/L et [As] _{urines} =11 µg/l C, Non exposée : [As] _{eau} <5 µg/L et [As] _{urines} =12 µg/l	Cancer poumon (code CIM ⁴ 9-162, 165) Pas d'information sur l'exhaustivité et la qualité des données	Calcul RSM ⁵ par rapport à des taux de mortalité spécifique par âge et sexe au niveau régional ou national : pas de surmortalité dans les zones A et B
Hinwood, 1999 [27]	Australie	Etude d'incidence. Période 1982-91	152 306 personnes étudiées habitant 22 zones avec [As] élevées dans sols (>100 µg/kg ⁷) ou dans eaux (>10 µg/L). Tous âges	Source données : mesures [As] dans l'eau et dans les sols. 4 classes exposition fonction [As] _{eau} : <10, 10-100, 100-200 et >200 µg/L	Cancers poumon (CIM 9 162) Source données : registre Pas d'informations sur l'exhaustivité et la qualité des données	749 décès RSI ⁵ zone étudiée vs Province de Victoria (taux spécifique d'incidence par âge et sexe=réf) : 1,0[0,9-1,1] Pas de relation exposition-risque

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids

Etudes analytiques						
Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen, 1986 [37]	Taiwan, sud-ouest	Cas-témoins Période : 01/1980-12/1982	Cas : N=76 sujets décédés d'un cancer Age moyen : 60 Hommes, 57 % Taux participation proches : 90 % Témoins : N=368, issus de la population générale, appariés sur âge et sexe Age moyen : 64 Hommes, 60 % Taux participation : 92 %	Source données : questionnaire - Cas : interrogatoire d'un proche, ayant vécu avec le cas pendant >20 ans - Témoin : interrogatoire du sujet Indicateur : Nombre d'années d'utilisation de puits artésiens (pour lesquels [As] ² très élevées) 4 classes : (1) Pas d'utilisation, (2) 1-20 ans, (3) 21-40 ans, (4) >40 ans	Identification cas : certificats décès, avec cause vérifiée par anatomopathologie ou cytologie	OR ⁸ ajustés sur âge, sexe, tabac, régime alimentaire : (1) 1,0 (Réf) (2) 1,1 (3) 1,5 (4) 3,0 P _{tendance} <0,001
Tsuda, 1995 [38]	Japon, Niigata Prefecture	Cohorte rétrospective Etude de mortalité Période : 10/1959-02/1992	Exposés : 454 sujets 0-70 ans 82 % des hommes fumeurs 7 % des femmes fumeuses Pas de perdus de vue. Population de référence (non exposée) : population régionale	Source données : mesures [As] _{eau} en 1959 suite à contamination des ressources eau par rejets industriels pendant 5 ans (1954-1959) Etendue : 0-3 000 µg/L ³ Indicateur : valeur de la mesure de [As] 3 classes d'exposition : - faible <50 µg/L (N=254) - intermédiaire : 50-1 000 µg/L (N=76) - forte >1 000 µg/L (N=113) A noter : pas d'exposition à l'As d'origine aérienne ou professionnelle	Cancer du poumon (CIM ⁹) Source données : Certificats décès avec vérification anatomopathologique	9 décès, 1 dans classe expo intermédiaire, 8 dans classe expo forte. RSM ⁵ calculés en prenant comme référence les taux spécifiques de mortalité selon âge et sexe, de la même région (Niigata Prefecture) Toute la population exposée : RSM=3,7[1,8-7,0] Classe expo intermédiaire : RSM=2,3[0,1-13,4] Classe expo forte RSM=15,7[7,4-31,0] (RSM=19 chez hommes, 7 chez femmes NS) Possible interaction tabac*As

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chiou, 1995 [39]	Taiwan, sud-ouest	Cohorte prospective Période : 1988-93 (moyenne=5 ans)	Suivi de 2556 sujets (263 BFD ¹ + et 2293 sujets sains), recrutés lors de 2 études différentes : 1) étude cas-témoins réalisée en 1983 2) étude transversale réalisée en 1988 Ces deux études ont été faites dans la même région de Taiwan	Sources de données : campagne mesures [As] ² en 1960+historique résidentiel (lieu, durée) pour chaque sujet <u>2 indicateurs</u> : 1. expo cumulée (mg/L-ans), 3 classes : (1) <0,1 (2) 0,1-19,9 (3) ≥20 2. Moyenne annuelle de la [As] (µg/L ³). 3 classes (1) <50 (2) 50-700 (3) ≥710	Cas incidents du poumon <u>Source données</u> : examen de santé annuel, interview, certificats décès, registre	27 cas incidents, analyse sur 19 cas uniquement RR ⁵ ajustés sur âge, sexe, tabac, en prenant comme référence la classe d'exposition la plus faible <u>Indicateur 1 (expo cumulée)</u> (1) 1,0 (2) 3,1[0,8-12,2] (3) 4,7[1,2-18,9] <u>Indicateur 2 (expo moyenne)</u> (1) 1,0 (2) 2,1[0,7-6,8] (3) 2,7[0,7-10,2] (Résultats proches pour index 2 ap ajustement sur statut BFD)
Lewis, 1999 [28]	USA, Utah, Millard	Cohorte rétrospective – Etude de mortalité Période : 1977-96	<u>Exposés</u> : 4 058 mormons entrés dans la communauté entre 1900 et 1945 et vivant dans 7 villes. Age : >70 % avaient >60ans en 1992 51,6 % d'hommes Perdus de vue : 7,4 % <u>Population de référence</u> : population blanche Utah A noter un style de vie différent entre deux populations (pas d'alcool, de tabac et de caféine)	<u>Source données</u> : 1) mesures [As], 1976-97 6 à 46 mesures / ville Etendue des [As] (µg/L) – valeurs : 3,5-620 – moyennes/ville : 18-191 – médiane/ville : 14-166 2) historique résidentiel (lieu, durée) <u>Indicateur</u> : exposition cumulée (en µg/L-an) fonction médiane et historique résidentiel 3 classes exposition : (1) <1 000 (2) 1 000-4 999 (3) ≥5 000	Cancers appareil respiratoire (CIM ⁴ 9) <u>Source données</u> : Certificat de décès avec vérification de la cause si doute. Cause décès vérifiée sur 5 à 10 % des certificats	34 décès sur les 2203. RSM ⁶ ensemble population mormons / population référence : Hommes : 0,6[0,4-0,8] (1) 0,3 (p<0,05) (2) 1,0 (3) 0,4 (p<0,05) Femmes : 0,4[0,2-0,95] Pas de relation exposition-risque chez hommes et femmes Réf : taux mortalité spécifiques population blanche Utah par âge, période 1950-92

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM()⁶=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Ferreccio, 2000 [19]	Chili, Nord (région II)	Cas-témoins Période : 11/1994-07/1996	Cas incidents hospitalier : 151, avec diagnostic posé lors admission ou dans l'année qui a suivi. Confirmation anapath 72 % hommes, 61 ans Témoins hospitaliers : 419. 61 % hommes, 64 ans 1 ^{er} groupe de témoins atteints d'un cancer, recruté avec appariement sur date admission cas, âge. Exclusion des sujets admis pour K foie, peau, rein, vessie, prostate. 2 ^{ème} groupe recruté dans 2 ^{ème} hôpital, avec diagnostic autre que cancer et pathologie non potentiellement liée à exposition à As	Source données 1) mesures [As] ² entre 1950 à 1994. Pour années 1930-1954, hypothèse que [As] id à celle de 1954. Moyenne [As] 1930-94 (période 58-94) : Cas : 171 (464) µg/L ³ Témoins : 109 (280) µg/L 2) historique résidentiel (lieu, durée) Indicateur : moyenne [As] (µg/L) sur période 1930-94 et 1958-94. 5 classes : (1) 0-10 (2) 10-29 (3) 30-49 (4) 50-199 (5) 200-400	Cancers du poumon confirmé par anatomo-pathologie	OR ⁸ cancer poumon, en prenant comme référence la classe la moins exposée. Ajustement sur âge, sexe, tabagisme, exposition professionnelle à l'As et niveau socio-économique (1) 1,0 (2) 1,6[0,5-5,3] (3) 3,9[1,2-12,3] (4) 5,2[2,3-11,7] (5) 8,9[4,0-19,6] Possible interaction tabac*exposition As

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio



Annexe 6

Arsenic hydrique et risque de maladies
cardio-vasculaires (hors blackfoot disease)

Etudes écologiques

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Wu, 1989 [21]	Taiwan, Sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1973-86	42 villages situés en zone d'endémie de BFD ¹ ≥ 20 ans ~900 000 personnes années à risque	Source données : mesures [As] ² _{eau} en 1964-66 (étendue : 0-1752 µg/L ³) Indicateur : médiane [As] _{eau} par village Classement villages en 3 groupes (index exposition) fonction médiane [As] _{eau} : (1) <300 µg/L (2) 300-590 (3) ≥600	Mortalité (code CIM ⁴ 8) par : – maladies vasculaires périphériques (440-48) – maladies cardio-vasculaires (410-14 ; 420-29) – maladies cérébro-vasculaires (430-38)	Gradient croissant des taux de mortalité ajustés sur âge selon index expo (p < 0,001) dans les 2 sexes pour : – maladies vasculaires périphériques (122 décès) – maladies cardio-vasculaires (509 décès) Pour les maladies cérébro-vasculaires (458 décès), gradient croissant des taux de mortalité mais non significatif
Engel, 1994 [43]	Etats-Unis	Etude de mortalité Période : 1968-84	30 « counties » réparties sur 11 Etats, pour lesquelles [As] ≥ 5 µg/L Population blanche >51 millions de personnes-années	Source données [As] mesurée dans réseau eau publics Etendue : 5,4-91,5 µg/L Indicateur : 3 classes exposition : (1) 5-10, (2) 10-20, (3) >20 µg/L	Mortalité (code CIM8) par – maladies cérébro-vasculaires (430-438) – cardiopathies ischémiques (410-414) – maladies des artères, artérioles et capillaires (MAAC) (440-448)	RSM ⁵ population étude / population des Etats-Unis Dans classe exposition (3) (>20 µg/L), RSM significativement ↑ : – MAAC (621 décès) : Hommes : 1,6 [1,5-1,8] Femmes : 1,9 [1,7-2,1] Pour autres classes exposition, RSM = 1,1 avec p < 0,05 – et en particulier pour l'artériosclérose : Hommes : 2,1 [1,9-2,4] Femmes : 2,3 [2,0-2,5] RSM non ↑ pour maladies cérébro-vasculaires ou cardiopathie ischémique dans classes d'expo la plus élevée. Population de réf : taux mortalité spécifique par âge de population des Etats-Unis

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(i)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen C-J, 1996 [45]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1973-86	1 355 915 personnes-années	Sources de données : mesures [As] ¹ _{eau} en 1964-66 (étendue : 0-1752 µg/L ³) Indicateur : médiane [As] des puits au niveau village Regroupement villages en 4 classes : <100 ; 100-340 ; 350-590 ; ≥600 µg/L	Décès par cardiopathie ischémique (code CIM ⁴ 8=410-414). <u>Source données</u> : certificats décès <u>Qualité données</u> : recueil exhaustif	N=217 décès Augmentation du taux de mortalité cumulée avec indicateur expo. Taux mortalité cumulée maximum de 6,6 % (0-79 ans), dans classe expo la plus élevée
Tsai, 1999 [26]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1971-94	4 villes situées en zone d'endémie de BFD ¹ Tous âges ~3 000 000 personnes-années	<u>Source données</u> : mesures [As] _{eau} en 1964-66 (étendue : 250-1140 µg/L (médiane=760))	Décès (codes CIM8/9) par : - hypertension (401-405) - cardiopathie ischémique (410-414) - maladie cardiaque (420-429) - maladie cérébro-vasculaire (430-38) - maladie vasculaire (440-448)	RSM ⁵ zone étude vs population régionale (taux spécifique mortalité par âge=réf) - C. ischémique (684 décès) : Hommes : 1,8[1,6-1,9] Femmes : 1,4[1,3-,1,6] - M. cérébro-vasculaire (2638 décès) : Hommes : 1,1[1,1-1,2] Femmes : 1,2[1,2-1,3] - M. vasculaire (175 décès) : Hommes : 3,6[2,9-4,3] Femmes : 2,3[1,8-2,9] - Hypertension (397 décès) : RSM non augmentés

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM()⁵=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence)

RSM ↓ si population de référence =
Taiwan (avec p<0,05)

Etudes analytiques

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen C-J, 1996 [45]	Taiwan, sud-ouest	Cohorte exposé-non exposé Etude de mortalité Période : 1985-92 Suivi moyen de 5 ans	Suivi de 2556 sujets (263 BFD) ¹ + et 2293 sujets sains), recrutés lors de 2 études différentes : 1) étude cas-témoins réalisée en 1985 2) étude transversale réalisée en 1988 Ces deux études ont été faites dans la même région de Taiwan	<u>Sources de données</u> : campagne mesures en 1960+ historique résidentiel (lieu, durée) 2 indicateurs : 1. expo cumulée (mg/L-ans). 4 classes : (1) 0 (2) 0,1-9,9 (3) 9,9-19,9 (4) ≥20 2. Moyenne annuelle de la [As] (µg/L ³). 3 classes (1) 0 (2) 10-50 (3) ≥50 Exclus : 31 % des sujets car données expo manquantes	Décès par cardiopathie ischémique Statut vital et cause décès vérifiée.	39 décès. RR ⁶ calculés en prenant comme référence la classe la moins exposée. Ajustement sur âge, sexe, tabac, cholestérol, triglycérides, BMI ¹⁰ , diabète, HTA ¹¹ Indicateur 1 (expo cumulée) (1) 1,0 (2) 2,5 (3) 4,0 (p<0,10) (4) 6,5 (p<0,05) Indicateur 2 (expo moyenne) (1) 1,0 (2) 3,3 (p<0,10) (3) 5,3 (p<0,05) L'ajustement sur le statut « BFD » ne changeait pas les conclusions
Lewis, 1999 [28]	USA, Utah, Comté de Millard	Cohorte rétrospective – Etude de mortalité Période 1977-1996	<u>Exposés</u> : 4 058 mormons entrés dans la communauté entre 1900 et 1945 et vivant dans 7 villes. Age : >70 % avaient >60ans en 1992 51,6 % d'hommes Perdus de vue : 7,4 % <u>Population de référence</u> : population blanche Utah A noter un style de vie différent entre deux populations (pas d'alcool, de tabac et de caféine)	<u>Source données</u> : 1) mesures [As], 1976-97 6 à 46 mesures / ville Etendue des [As] (µg/L) – valeurs : 3,5-620 – moyennes/ville : 18-191 – médiane/ville : 14-166 2) historique résidentiel (lieu, durée) <u>Indicateur</u> : exposition cumulée (en µg/L-an) fonction médiane et historique résidentiel 3 classes exposition : (1) <1 000 (2) 1 000-4 999 (3) ≥5 000	Décès (CIM ⁴ 9) par : – maladies cérébro-vasculaires – cardiopathies ischémiques – maladies des artères, artérioles et capillaires – artériosclérose – maladie cardiaque hypertensive Source données : Certificat de décès avec vérification de la cause si doute. Cause décès vérifiée sur 5 à 10 % des certificats	RSM ⁵ ensemble mormons / population référence RSM significativement ↑ pour <u>maladies cardiaques hypertensives</u> (21 décès chez hommes, 24 chez femmes) : Hommes : 2,2[1,4-3,4] Femmes : 1,7[1,1-2,6] (Pas de relation exposition-risque) Autres pathologies : RSM <1 Réf : taux mortalité spécifiques population blanche Utah par âge, période 1960-92

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg= milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio ⁹CCT=Carcinome à cellules transitionnelles ¹⁰BMI=Index de masse corporelle ¹¹HTA=Hypertension artérielle

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chen C-J, 1995 [44]	Taiwan, sud-ouest	Transversal Période : 1988	1081 personnes vivant au moins 5jours/semaine en zone d'endémie de BFD ¹ , âgés de ≥30 ans, recrutés entre sept et décembre 1988. Population incluse : 898 (43 % hommes), âge moyen=50 ans	Sources de données : campagne mesures [As] ² en 1984-86 + historique résidentiel (lieu, durée) 2. Indicateurs : 1. expo cumulée (mg/L-ans). 6 classes : (1) 0 (2) 0,1-6,3 (3) 6,4-10,8 (4) 10,9-14,7 (5) 14,8-18,5 (6) >18,5 2. Moyenne annuelle de la [As] (µg/L ³). 4 classes (1) 0 (2) 10-700 (3) 710-900 (4) >900 Données manquantes pour 18 % population étude	Définition et mesure HTA selon recommandations OMS. HTA définie par pression artérielle systolique ≥140 mmHg et pression artérielle diastolique ≥95 mmHg	OR ⁸ , calculés en prenant comme référence la classe la moins exposée. Ajustement sur âge, sexe. Indicateur_1 (expo cumulée) (1) 1,0 (2) 0,9[0,2-3,3] (3) 2,4[0,8-6,9] (4) 3,6[1,4-9,6] (5) 3,6[1,4-9,3] (6) 2,8[1,1-7,1] P ⁹ endence <0,001 Indicateur_2 (expo moyenne) (1) 1,0 (2) 2,5[1,0-6,2] (3) 3,6[1,4-9,1] (4) 2,6[1,0-6,9] P ⁹ endence <0,001 La prise en compte des autres facteurs de confusion (diabète, protéinurie, BMI ¹⁰ , triglycérides ne changeait pas les conclusions. (Tabac, activité physique et alcool n'étaient pas des facteurs de confusion dans analyse). Durée d'exposition et concentration en As étaient deux facteurs de risque indépendants dans l'analyse.

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio ⁹CCT=Carcinome à cellules transitionnelles ¹⁰BMI=Index de masse corporelle ¹¹HTA=Hypertension artérielle

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Chiou, 1997 [46]	Taiwan, nord-est	Transversal Oct 91-Sept 94	8102, ≥40 ans 50 % d'hommes Age moyen : 61 ans	Sources de données : campagne mesures [As] ² réalisée lors étude + historique résidentiel (lieu, durée) 2. indicateurs : 1. expo cumulée (mg/L-ans). 3 classes : (1) <0,1 (2) 0,1-4,9 (3) ≥5 2. Moyenne annuelle de la [As] (µg/L ³). 4 classes : (1) <0,1 (2) 0,1-50 (3) 50,1-299,9 (4) ≥300	Maladies cérébro-vasculaires, diagnostiquées à partir dossiers médicaux et interrogatoire patient	N=139, dont 95 infarctus OR ⁸ calculés en prenant comme référence la classe la moins exposée. Ajustement sur âge, sexe, tabac, alcool, HTA ¹¹ , diabète. Maladie Cérébro-vasc Indicateur_1 (expo cumulée) (1) 1,0 (2) 2,3[1,2-4,2] (3) 2,7[1,4-5,4] Indicateur_2 (expo moyenne) (1) 1,0 (2) 2,5[1,5-4,4] (3) 2,8[1,6-5,0] (4) 3,6[1,8-7,1] Infarctus Indicateur_1 (expo cumulée) (1) 1,0 (2) 2,7[1,2-5,8] (3) 3,4[1,4-8,1]
Rahman, 1999 [47]	Bangladesh	Transversal	N=1794, ≥30 ans, vivant dans 4 villages connus pour avoir des teneurs en As hydrique supérieures à 50 µg/L. Taux participation : 89 % Inclus : 1481 exposés (61 % d'hommes) et 114 non exposés (44 % d'hommes)	Sources données : prélèvements réalisés dans années 90 + historique résidentiel (lieu, durée) 2. indicateurs : 1. expo cumulée (mg/L-ans). 5 classes : (1) 0 (2) <1 (3) 1-5 (4) 5,1-10 (5) >10 2. Moyenne annuelle de la [As] (µg/L). 3 classes : (1) 0 (2) <500 (3) 500-1 000 (4) >1 000	Définition et mesure HTA selon recommandations OMS. HTA définie par pression artérielle systolique ≥140 mmHg et pression artérielle diastolique ≥90 mmHg.	OR ajustés sur âge, sexe, BMI ¹⁰ . Comparaison exposés/non exposés : OR=1,9 [1,0-3,6] OR en prenant comme référence le groupe le moins exposé : Indicateur_1 (expo cumulée) (1) 1,0 (2) 0,8[0,3-1,7] (3) 1,5[0,7-2,9] P _{tendance} <0,001 (4) 2,2[1,1-4,4] (5) 3,0[1,5-5,8] Indicateur_2 (expo moyenne) (1) 1,0 (2) 1,2[0,6-2,3] (3) 2,2[1,1-4,3] P _{tendance} <0,001 (4) 2,5[1,2-4,9] Régression linéaire : ↑ de 3,40 mmHg par mg/L de [As] ou de 0,26 mmHg par µg/L-an d'As

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio ⁹CCT=Carcinome à cellules transitionnelles ¹⁰BMI=Index de masse corporelle ¹¹HTA=Hypertension artérielle



Annexe 7

Arsenic hydrique et risque de diabète non insulino-dépendant

Etudes écologiques						
Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Tsai, 1999 [26]	Taiwan, sud-ouest	Etude de mortalité Période : 1971-94	4 villes situées en zone d'endémie de BFD ¹ Tous âges ~3 000 000 personnes-années	Source données : mesures [As] ² _{eau} en 1964-66 (étendue : 250-1140 µg/L ³ (médiane=780))	Diabète sucré (code CIM ⁴ 8/9-250) Source données : certificats décès Qualité données : recueil exhaustif	531 décès RSM ⁵ zone étude vs population régionale (taux spécifique par âge) Hommes : 1,4 [1,2-1,6] Femmes : 1,6 [1,4-1,7] RSM ↓ si population de référence = Taiwan
Etudes analytiques						
Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Lai, 1994 [48]	Taiwan sud-ouest	Transversal Période : 1988-89	1 081 sujets habitant 3 villages de zone d'endémie de BFD, vivant dans le village au moins 5 jours/7 volontaires ≥30 ans 43 % d'hommes Taux participation : 82 % (N=891, âge moyen : 50 ans, 43 % d'hommes)	Source données : 1) mesures [As] _{eau} en 1964-66 (étendue médianes : 700-930 µg/L) 2) historique résidentiel (lieu, durée) Indicateur : exposition cumulée (en µg/L-an. 4 classes (1) 0 (2) 0,1-15 (3) ≥15 (4) inconnue (ceux pour lesquels pas de donnée d'exposition sur l'ensemble de la période (19,4 % des sujets)	Critères diagnostiques 1) Glycémie à jeun ≥7,8 millimoles/L et/ou hyperglycémie provoquée (HGP) ≥11 millimoles/L ou 2) ou diabète régulièrement traité	Prévalence DNID (%) ajustée sur âge (réf=population mondiale, 1976) : Hommes : 7,4 [5,0-9,8] Femmes : 16,4 [12,5-20,3] Prévalence DNID (ajustée sur âge, sexe) de population étudiée ≥40 ans = 2 fois celles de Taiwan OR ⁶ DNID avec référence = classe exposition (1) : (1) 1,0 (2) 6,6 [0,9-51,0] (p<0,10) (3) 10,1 [1,3-77,9] (4) 5,7 [0,7-45,5] Ajustement sur âge, sexe, BMI ¹⁰ , activité physique

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg= milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio ⁹CCT=Carcinome à cellules transitionnelles ¹⁰BMI=Index de masse corporelle ¹¹HTA=Hypertension artérielle

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Tseng, 2000 [51]	Taiwan, sud-ouest	Cohorte prospective, à partir de population étudiée dans enquête précédente Période : 1991-95	632 sujets - critères étude - données disponibles - non diabétiques en 1988-89 446 sujets de étude précédente suivis pendant 4 ans taux suivi : 70,6 % (pas de différence sur âge, sexe, BMI, exposition chez perdus de vue/vus)	Id étude précédente	Id étude précédente	41 cas incidents (17,4/1 000 personnes-années) Exposition cumulée à l'As : DNID+ : 15,6 µg/L-an DNID- : 11,8 (p<0,05) RR ⁶ sujets exposés à dose As>17 µg/L-an vs <17 : 2,1[1,1-4,2] après ajustement sur âge, sexe, BMI ¹⁰ RR de diabète pour une augmentation de 1mg/L-an d'As=1,03 (p<0,05) après ajustement sur âge, sexe, BMI
Rahman, 1998 [49]	Bangladesh	Transversal 1996	Exposés : 163 sujets vivant dans zone où concentration en As ≥10 µg/L et présentant signes cutanés spécifique d'arsénicose ≥30 ans Non exposés : 854 sujets vivant dans zone où concentration en As <10 µg/L et volontaires	Source données 1) mesures [As] ² réalisées dans années 90 2) historique résidentiel Indicateur : moyenne annuelle exposition (µg/L ³) 3 classes (1) <500 (2) 500-1 000 (3) >1 000	Diagnostic de DNID porté sur résultats d'une glycémie à jeun et hyperglycémie provoquée (HPG) dépistés chez sujets présentant symptômes de diabète et une glycosurie mesurée à deux reprises (valeurs limites de glycémie et HPG non précisées)	21 cas de DNID chez les exposés, 25 chez les non exposés OR ⁸ exposés vs non exposés, ajusté sur âge, sexe, BMI ¹⁰ : 5,9[2,9-11,6] OR ajustés en prenant comme référence le groupe (1) : (1) 1,0 (2) 2,6[1,2-5,7] (3) 3,9[1,8-8,2] (4) 8,8[2,7-28,4] (p _{tendance} <0,001)

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio ⁹CCT=Carcinome à cellules transitionnelles ¹⁰BMI=Index de masse corporelle ¹¹HTA=Hypertension artérielle

Référence	Lieu	Protocole	Population	Exposition	Santé	Résultats
Rahman, 1999 [50]	Bangladesh	Transversal	N=1794, ≥30 ans, vivant dans 4 villages connus pour avoir [As] ≥50 µg/L. Taux participation : 89 % Inclus : 1481 exposés (61 % d'hommes) et 114 non exposés (44 % d'hommes)	<u>Sources données</u> : prélèvements réalisés dans années 90 + historique résidentiel (lieu, durée) <u>2 indicateurs</u> : 1. expo cumulée (mg/L-ans). 5 classes : (1) 0 (2) <1 (3) 1-5 (4) 5,1-10 (5) >10 2. Moyenne annuelle de la [As] ² (µg/L ³). 3 classes : (1) 0 (2) <500 (3) 500-1 000 (4) >1 000	Glycosurie	OR ⁸ calculés en prenant comme référence la classe (1). Ajustement sur âge, sexe, BMI. Analyse chez sujets sans lésions d'arsénicose chronique. <u>Indicateur 1 (expo cumulée)</u> (1) 1,0 (2) 0,4[0,1-1,0] (3) 0,9[0,5-1,7] (4) 1,2[0,6-2] (5) 1,7[1,0-2,9] (<i>P</i> _{tendance} <0,001) <u>Indicateur 2 (expo moyenne)</u> (1) 1,0 (2) 0,8[0,4-1,3] (3) 1,4[0,8-2,3] (4) 1,4[0,7-2,4] (<i>P</i> _{tendance} <0,01) Les sujets avec lésions cutanées avaient des OR plus élevés
Lewis, 1999 [28]	USA, Utah, Comté de Millard	Cohorte rétrospective – Étude de mortalité Période : 1977-96	Exposés : 4 058 mormons entrés dans la communauté entre 1900 et 1945 et vivant dans 7 villes. Age : >70 % avaient >60ans en 1992 51,6 % d'hommes Perdus de vue : 7,4 % <u>Population de référence</u> : population blanche Utah A noter un style de vie différent entre deux populations (pas d'alcool, de tabac et de caféine)	<u>Source données</u> : 1) mesures [As], 1976-97 6 à 46 mesures / ville Étendue des [As] (µg/L) – valeurs : 3,5-620 – moyennes/ville : 18-191 – médiane/ville : 14-166 2) historique résidentiel (lieu, durée) <u>Indicateur</u> : exposition cumulée (en µg/L-an) fonction médiane et historique résidentiel 3 classes exposition : (1) <1 000 (2) 1 000-4 999 (3) ≥5 000 µg/L-an	Décès par DNID (CIM ⁴ 9) <u>Source données</u> : Certificat de décès avec vérification de la cause si doute. Cause décès vérifiée sur 5 à 10 % des certificats Hommes : 0,8[0,5-1,2] Femmes : 1,2[0,9-1,7] Pas de relation exposition-risque Réf : taux mortalité spécifiques population blanche Utah par âge, période 1960-92	55 décès sur 2203 (20 chez hommes, 35 chez femmes) <u>RSM</u> calculés pour l'ensemble mormons comparés à population de référence Hommes : 0,8[0,5-1,2] Femmes : 1,2[0,9-1,7] Pas de relation exposition-risque Réf : taux mortalité spécifiques population blanche Utah par âge, période 1960-92

¹BFD=Blackfoot Disease ²[As]=concentration en arsenic ³µg/L=microgrammes par litre d'eau ⁴Classification Internationale des Maladies ⁵RSM(I)=Ratio Standardisé de Mortalité (d'incidence) ⁶RR=Risque relatif ⁷µg/kg=milligrammes par kilos de poids ⁸OR=Odds-ratio ⁹CCT=Carcinome à cellules transitionnelles ¹⁰BMI=Index de masse corporelle ¹¹HTA=Hypertension artérielle

Abréviations

As	Arsenic
Asi	Arsenic inorganique
AsIII	Arsenic inorganique trivalent (arsénite)
AsV	Arsenic inorganique pentavalent (arséniate)
Aso	Arsenic organique
BFD	Blackfoot Disease ou maladie du pied noir
CCT	Carcinome à cellules transitionnelles
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CIRE	Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie d'Intervention
CMA	Concentration Maximale Admissible
DDASS	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
DHTP	Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire
DJEeau	Dose Journalière d'Exposition à l'As d'origine hydrique
DJEtot	Dose Journalière d'Exposition à l'As d'origine alimentaire (eau et autres aliments)
DJMT	Dose Journalière Maximale Tolérable
DJT	Dose Journalière Tolérable
DMA	Acide Diméthyl-Arsinique
DNID	Diabète non insulino-dépendant
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals
ERI	Excès de risque individuel
ERS	Evaluation des Risques Sanitaires
ERU	Excès de Risque Unitaire
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations/Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
HTA	Hypertension artérielle
IC	Impact Collectif
INCA	Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires
IPCS	International Programme on Chemical Safety
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives/Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires
MAAC	Maladies des artères, artérioles et capillaires
MMA	Acide Monométhyl-Arsinique
NRC	National Research Council
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ps	Poids sec
QD	Quotient de Danger
RSI	Ratio Standardisé d'incidence
RSM	Ratio Standardisé de Mortalité
UDI	Unité de Distribution
US EPA	US-Environmental Protection Agency/Agence de Protection de l'Environnement aux Etats-Unis
VTR	Valeur Toxicologique de Référence



Références

- [1] International Agency on Research on Cancer. Arsenic and arsenic compounds. In : IARC Monograph n°23. Some metals and metallic compounds. IARC : Lyon, 1980 : 39-138.
- [2] United States Environmental Protection Agency. Special report on ingested inorganic arsenic. Skin cancer ; nutritional essentiality. US EPA : Washington DC, 1988 : 1-124.
- [3] National Research Council. Arsenic in drinking water. National Academy Press : Washington DC, 1999.
- [4] National Research Council. Arsenic in drinking water : 2001 update. National Academic Press : Washington DC, 2001.
- [5] Décret n°89-3 du 3 janvier 1989 modifié relatif aux eaux destinées à la consommation humaine à l'exclusion des eaux minérales naturelles. JO du 4 janvier 1989.
- [6] Directive du Conseil de l'Union Européenne 98/83/CE du 3 novembre 1998 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine. JOCE n°L330 du 5 décembre 1998.
- [7] Décret n°2001-1220 du 20 décembre 2001 relatif aux eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux minérales naturelles. JO du 22 décembre 2001.
- [8] Réseau National de Santé Publique. Evaluation des risques sanitaires liés à la pollution d'origine industrielle de la région de Salsigne (Aude) : étude de mortalité et d'exposition. RNSP : Saint-Maurice, 1996 : 1-8.
- [9] Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Section des eaux. 1997. Définition d'une position sanitaire vis-à-vis de la présence d'arsenic dans les eaux destinées à la consommation humaine. A propos de la consommation des eaux observée dans le canton de Ferrette (Haut-Rhin). Dossier n°960096.
- [10] Réseau National de Santé Publique. Evaluation des risques sanitaires liés à la pollution d'origine industrielle de la région de Salsigne (Aude) : bilan des données disponibles et propositions. RNSP : Saint-Maurice, 1997 : 1-41.
- [11] Réseau National de Santé Publique. Contamination des eaux de consommation par l'arsenic. Approche du risque sanitaire en France. RNSP : Saint-Maurice, 1998 : 1-66.
- [12] International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds (second edition). World Health Organization : Geneva, 2001 : 1-521.
- [13] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for arsenic (update). ATSDR, US Department of Health and Human Services : Atlanta, 2000 : 1-429.
- [14] Direction Générale de l'Alimentation. Données d'exposition de la population française aux résidus de pesticides, plomb, cadmium, arsenic et radionucléides par voie alimentaire. Notre alimentation, n°24. DGAL : Paris, janvier 2000 : 1-4.

- [15] TSENG W.P., CHU HM, HOW S.W., FONG J.M., LIN C.S., YEH S. Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 1968 ; 40 : 453-63.
- [16] NEUBAUER O. Arsenical cancer : a review. *Br J Cancer* 1947 ; 1 : 192-251.
- [17] TSENG WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977 ; 19 : 109-19.
- [18] BATES M.N., SMITH A.H., CANTOR K.P. Case-control study of bladder cancer and arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1995 ; 141 : 523-30.
- [19] FERRECCIO C., GONZALEZ C., MILOSAVJLEVIC V., MARSHALL G., SANCHA A.M., SMITH A.H. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 673-9.
- [20] CHEN C.J., CHUANG Y.C., LIN T.M., WU H.Y. Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan : high-arsenic artesian well water and cancers. *Cancer Res* 1985 ; 45 : 5895-9.
- [21] WU M.M., KUO T.L., HWANG Y.H., CHEN C.J. Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol* 1989 ; 130 : 1123-32.
- [22] CHEN C.J., WANG C.J. Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 5470-4.
- [23] RIVARA M.I., CEBRIAN M., COREY G., HERNANDEZ M., ROMIEU I. Cancer risk in an arsenic-contaminated area of Chile. *Toxicol Ind Health* 1997 ; 13 : 321-38.
- [24] SMITH A.H., GOYCOLEA M., HAQUE R., BIGGS M.L. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol* 1998 ; 147 : 660-9.
- [25] HOPENHAYN-RICH C., BIGGS M.L., SMITH A.H. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int J Epidemiol* 1998 ; 27 : 561-9.
- [26] TSAI S.M., WANG T.N., KO Y.C. Mortality for certain diseases in areas with high levels of arsenic in drinking water. *Arch Environ Health* 1999 ; 54 : 186-93.
- [27] HINWOOD A.L., JOLLEY D.J., SIM M.R. Cancer incidence and high environmental arsenic concentrations in rural populations : results of an ecological study. *J Environ Health Res* 1999 ; 9 : 131-41.
- [28] LEWIS D.R., SOUTHWICK J.W., OUELLET-HELLSTROM R., RENCH J., CALDERON R.L. Drinking water arsenic in Utah : A cohort mortality study. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 : 359-65.
- [29] KARAGAS M.R., STUKEL T.A., MORRIS J.S., TOSTESON T.D., WEISS J.E., SPENCER S.K. *et al.* Skin cancer risk in relation to toenail arsenic concentrations in a US population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 559-65.
- [30] YEH S., HOW S.W., LIN C.S. Arsenical cancer of skin. Histologic study with special reference to Bowen's disease. *Cancer* 1968 ; 21 : 312-39.
- [31] KARAGAS M.R., TOSTESON T.D., BLUM J., MORRIS J.S., BARON J.A., KLAUE B. Design of an epidemiologic study of drinking water arsenic exposure and skin and bladder cancer risk in a US population. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 (Suppl 4) : 1047-50.
- [32] CHEN C.J., KUO T.L., WU M.M. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988 ; 1 : 414-5.
- [33] HOPENHAYN-RICH C., BIGGS M.L., FUCHS A., BERGOGLIO R., TELLO E.E., NICOLLI H. *et al.* Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996 ; 7 : 117-24.

- [34] BUCHET J.P., LISON D. Mortality by cancer in groups of the Belgian population with a moderately increased intake of arsenic. *Int Arch Occup Environ Health* 1998 ; 71 : 125-30.
- [35] GUO H.R., CHIANG H.S., HU H., LIPSITZ S.R., MONSON R.R. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. *Epidemiology* 1997 ; 8 : 545-50.
- [36] BATES M.N., SMITH A.H., HOPENHAYN-RICH C. Arsenic ingestion and internal cancers : a review. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 : 462-76.
- [37] CHEN C.J., CHUANG Y.C., YOU S.L., LIN T.M., WU H.Y. A retrospective study on malignant neoplasms of bladder, lung and liver in blackfoot disease endemic area in Taiwan. *Br J Cancer* 1986 ; 53 : 399-405.
- [38] TSUDA T., BABAZONO A., YAMAMOTO E., KURUMATANI N., MINO Y., OGAWA T. *et al.* Ingested arsenic and internal cancer : a historical cohort study followed for 33 years. *Am J Epidemiol* 1995 ; 141 : 198-209.
- [39] CHIOU H.Y., HSUEH Y.M., LIAW K.F., HORNG S.F., CHIANG M.H., PU Y.S. *et al.* Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic : a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 1296-300.
- [40] KURTIO P., PUKKALA E., KAHELIN H., AUVINEN A., PEKKANEN J. Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 : 705-10.
- [41] CHIOU H.Y., CHIOU S.T., HSU Y.H., CHOU Y.L., TSENG C.H., WEI M.L. *et al.* Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water : a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 411-8.
- [42] ENGEL R.R., HOPENHAYN-RICH C., RECEVEUR O., SMITH A.H. Vascular effects of chronic arsenic exposure : a review. *Epidemiol Rev* 1994 ; 16 : 184-209.
- [43] ENGEL R.R., SMITH A.H. Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease : an ecologic analysis in 30 counties in the United States. *Arch Environ Health* 1994 ; 49 : 418-27.
- [44] CHEN C.J., HSUEH Y.M., LAI M.S., SHYU M.P., CHEN S.Y., WU M.M. *et al.* Increased prevalence of hypertension and long-term arsenic exposure. *Hypertension* 1995 ; 25 : 53-60.
- [45] CHEN C.J., CHIOU H.Y., CHIANG M.H., LIN L.J., TAI T.Y. Dose-response relationship between ischemic heart disease mortality and long-term arsenic exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 : 504-10.
- [46] CHIOU H.Y., HUANG W.I., SU C.L., CHANG S.F., HSU Y.H., CHEN C.J. Dose-response relationship between prevalence of cerebrovascular disease and ingested inorganic arsenic. *Stroke* 1997 ; 28 : 1717-23.
- [47] RAHMAN M., TONDEL M., AHMAD S.A., CHOWDHURY I.A., FARUQUEE M.H., AXELSON O. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension* 1999 ; 33 : 74-8.
- [48] LAI M.S., HSUEH Y.M., CHEN C.J., SHYU M.P., CHEN S.Y., KUO T.L. *et al.* Ingested inorganic arsenic and prevalence of diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1994 ; 139 : 484-92.
- [49] RAHMAN M., TONDEL M., AHMAD S.A., AXELSON O. Diabetes mellitus associated with arsenic exposure in Bangladesh. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 198-203.
- [50] RAHMAN M., TONDEL M., CHOWDHURY I.A., AXELSON O. Relations between exposure to arsenic, skin lesions, and glucosuria. *Occup Environ Med* 1999 ; 56 : 277-81.
- [51] TSENG C.H., TAI T.Y., CHONG C.K., TSENG C.P., LAI M.S., LIN B.J. *et al.* Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus : a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2000 ; 108 : 847-51.

- [52] Organisation Mondiale de la Santé. Directives de qualité pour l'eau de boisson (2^{ème} édition). Volume 1 : recommandations. OMS : France, 1994 : 1-202.
- [53] SMITH A.H., HOPENHAYN-RICH C., BATES M.N., GOEDEN H.M., HERTZ-PICCIOTTO I., DUGGAN H.M. *et al.* Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 1992 ; 97 : 259-67.
- [54] National Research Council. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. Risk Assessment in the Federal Government : Managing the process. National Academic Press : Washington DC, 1983.
- [55] Food and Agricultural Organization/World Health Organization. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Food additive Series 18. FAO/WHO : Geneva, 1983.
- [56] Food and Agricultural Organization/World Health Organization. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Food additive Series 24. FAO/WHO : Geneva, 1989.
- [57] Institut de Veille Sanitaire. Valeurs toxicologiques de référence : méthode d'élaboration. InVS : Saint-Maurice, janvier 2002.
- [58] CREDOC, AFSSA, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche. Volatier JL, coordonnateur. INCA. Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires. Lavoisier : Paris, 2000 : 1-158.
- [59] European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Exposure Factors Sourcebook for European Populations (with focus on UK data). Technical report n°79. ECETOC : Bruxelles, 2001.
- [60] GUILLAUME J.C. Carcinomes baso-cellulaires (chapitre 4) et carcinomes spino-cellulaires (chapitre 5). In Saurat J-H, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. *Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles* (3^{ème} édition). Paris : Masson, 1999 : 573-587.
- [61] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for arsenic. ATSDR, US Department of Health and Human Services : Atlanta, 1993.
- [62] Toxicity Assessment. In United States Environmental Protection Agency. Risk assessment guidance for superfund. Volume 1. Human health evaluation manual (Part A). US EPA : Washington DC, 1989.

Notes

Notes

L'arsenic est largement répandu dans la nature. Sa forme inorganique est classée toxique cancérigène certain pour l'homme depuis 1980 par le Centre International de recherche sur le Cancer. La concentration maximale admissible de l'arsenic dans les eaux destinées à la consommation humaine – où l'arsenic est essentiellement sous forme inorganique –, actuellement de 50 microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$), sera abaissée à 10 $\mu\text{g/L}$ en décembre 2003, conformément aux évolutions réglementaires.

Le risque cancérigène associé à une ingestion d'arsenic d'origine hydrique est classiquement le carcinome cutané. Ces dernières années, la recherche épidémiologique en population générale s'est intensifiée et d'autres dangers ont été étudiés en relation avec une exposition à l'arsenic hydrique : les cancers de la vessie et du poumon, les pathologies cardio-vasculaires et le diabète non insulino-dépendant en particulier.

En 1997, plus de 100 000 personnes étaient desservies, en Auvergne, par des eaux dont les teneurs en arsenic hydrique dépassent la future norme de 10 $\mu\text{g/L}$. En 1999, la DDASS du Puy-de-Dôme saisissait la CIRE Rhône-Alpes-Auvergne sur les risques encourus par les populations exposées à ces teneurs en arsenic hydrique.

Ce rapport présente 1) le bilan des connaissances épidémiologiques sur les effets sanitaires liés à une exposition chronique à l'arsenic hydrique en population générale et 2) les résultats d'une évaluation quantitative des risques sanitaires menée dans l'Allier, le Puy-de-Dôme et la Haute-Loire.

Sur la base des résultats de l'évaluation des risques, il est indispensable de prendre, dès à présent, les mesures visant à réduire les niveaux de concentrations en arsenic dans les eaux destinées à la consommation humaine en-deçà de 10 $\mu\text{g/L}$. La surveillance exhaustive et continue de l'exposition est nécessaire pour améliorer la gestion de ce risque.

Arsenic is widely distributed in nature. Inorganic arsenic has been classified as a human carcinogen (group 1) since 1980 by the International Agency for Research on Cancer. The actual standard for arsenic in drinking water – where the arsenic is essentially inorganic – is 50 micrograms by litre ($\mu\text{g/L}$). Following new European and French regulations, this standard will be lowered to 10 $\mu\text{g/L}$ in December 2003.

The carcinogenic risk associated with arsenic ingestion from drinking water is classically the non melanoma skin cancer. During the past years, epidemiological research focused on other adverse health effects in the general population, particularly lung and bladder cancers, cardiovascular pathologies and diabetes mellitus.

In 1997, more than 100,000 individuals in Auvergne were supplied with water containing arsenic concentrations above 10 $\mu\text{g/L}$. In 1999, the health authorities were consulted about the risks associated with exposure to these arsenic levels in drinking water. This report presents 1) the state of the epidemiologic knowledge on health effects due to chronic ingestion of arsenic via drinking water in the general population and 2) the results of a risk assessment study on skin cancer conducted in three areas of the Auvergne Region (Allier, Puy-de-Dôme and Haute-Loire).

On the results of this risk assessment, it is essential to take the necessary steps to reduce the level of arsenic in drinking water below 10 $\mu\text{g/L}$. Extensive and continuous monitoring of arsenic exposure is necessary to improve the risk management.



ISBN : 2-11-092755-0
Tirage : 1 200 exemplaires
Prix : **7,88 €**
Imprimé par Maulde & Renou
Dépot légal : octobre 2002



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Département Santé Environnement

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice cedex
Tél. : 33 (0) 1 41 79 67 00 - Fax : 33 (0) 1 41 79 67 67
<http://www.invs.sante.fr>