

*Critères
d'hygiène de
l'environnement 18*

Arsenic

*Résumé
d'orientation*

Publié par l'Organisation mondiale de la Santé
en liaison avec l'Organisation internationale du Travail et le
Programme des Nations Unies pour l'Environnement

AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Pour donner suite à un certain nombre de résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé, et compte tenu des recommandations de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement humain tenue à Stockholm en 1972 et de celles du Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), on a entrepris en 1973 un programme intégré de grande envergure consacré à l'évaluation des effets sur la santé dus à la pollution de l'environnement. Connu sous le nom de Programme OMS des critères d'hygiène de l'environnement, il est mis en œuvre avec l'appui du Fonds du PNUE pour l'environnement. En 1980, le Programme des critères d'hygiène de l'environnement a été incorporé dans un programme de plus grande ampleur, le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) que patronnent conjointement le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail et l'Organisation mondiale de la Santé. Les travaux réalisés dans le cadre du programme ont abouti à la publication d'une série de documents sur les critères d'hygiène de l'environnement.

Chaque document de la série consiste en une mise au point scientifique approfondie sur des polluants ou des groupes de polluants particuliers de l'environnement. Il fournit toute une gamme de renseignements, depuis la nature des sources et la valeur des niveaux d'exposition jusqu'à un exposé détaillé des données disponibles au sujet des effets de ces polluants sur la santé humaine. Des projets rédactionnels sont préparés pour le compte de l'OMS par des experts ou des institutions nationales, puis soumis à l'examen approfondi d'une part de représentants des quelque 25 Etats membres participant au Programme, d'autre part d'un ou plusieurs groupes internationaux d'experts (*groupes de travail*). Un objectif important du programme consiste dans l'évaluation des données disponibles sur les rapports entre l'exposition à certains polluants environnementaux (ou à d'autres facteurs physiques et chimiques) et la santé humaine *en vue de fournir des directives garantissant la compatibilité entre les limites d'exposition fixées et la protection de la santé publique*.

Pour faciliter l'application de ces directives dans le cadre des programmes nationaux de protection de l'environnement, l'OMS a décidé de faire rédiger des «résumés d'orientation» où l'accent serait mis, parmi toutes les données présentées dans les documents *in extenso*, sur celles qui sont utiles aux spécialistes qui ont besoin de connaître les problèmes sanitaires en cause sans entrer dans le détail des aspects scientifiques.

Les résumés d'orientation reproduisent les directives d'exposition qui figurent dans les documents relatifs aux critères établis par les groupes de travail, ainsi que les principales données relatives aux effets sanitaires. On s'est efforcé d'éviter toute divergence par rapport aux données présentées dans les documents *in extenso*. Pour certains d'entre eux, particulièrement lorsque leur publication remonte à trois ou quatre ans, ce souci a conduit à l'exclusion des données nouvelles éventuellement publiées depuis la réunion des groupes de travail correspondants. Ces données seront prises en considération lorsque les documents relatifs aux critères et les résumés d'orientation seront revus et corrigés.

Les observations du lecteur au sujet de difficultés éventuelles rencontrées dans l'utilisation des données figurant dans les résumés d'orientation sont les bienvenues. Elles doivent être communiquées à l'adresse suivante:

Programme international sur la sécurité des substances chimiques
Division de l'hygiène de l'environnement,
Organisation mondiale de la Santé,
1211 Genève 27,
Suisse

ARSENIC*

1. Introduction

L'arsenic est un élément ubiquitaire possédant les propriétés d'un métalloïde. Sa chimie est complexe et il existe de nombreux dérivés, tant minéraux qu'organiques. L'arsenic est largement distribué dans la nature dans un certain nombre de minéraux, principalement des arséniures de cuivre, de nickel et de fer ou encore du sulfure ou de l'oxyde d'arsenic. Dans l'eau, il se trouve généralement à l'état d'arséniate ou d'arsénite. On rencontre également à l'état naturel des dérivés méthylés, qui résultent de l'activité biologique.

Le composé le plus important sur le plan commercial, l'oxyde d'arsenic (III), est un sous-produit de la fusion des minerais de cuivre et de plomb. Les dérivés arsenicaux sont principalement utilisés en agriculture et en sylviculture comme pesticides, herbicides et produits de débroussaillage; de plus petites quantités sont employées dans l'industrie du verre et de la céramique et, comme additifs, dans les aliments pour animaux.

2. Transport et distribution dans l'environnement

L'eau constitue le principal moyen de transport; dans une eau bien oxygénée, l'arsenic est généralement présent à l'état d'arséniate (sel pentavalent) alors que, en milieu réducteur, par exemple dans l'eau d'un puits profond, les arséniures (sels trivalents) prédominent. La sédimentation de l'arsenic en association avec le fer et l'aluminium porte parfois sur des quantités considérables. Il est amplement démontré qu'il y a biométhylation dans le sol et libération de méthylarsines dans l'atmosphère.

Les arsenicaux sont massivement utilisés en agriculture et se distribuent dans le sol. Dans un sol oxygéné, l'arsenic minéral se trouve sous forme pentavalente. Le lessivage des arséniates est lent par suite de leur liaison avec des oxydes hydratés de fer ou d'aluminium. Mais

*Résumé de *Arsenic*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980 (Critères d'hygiène de l'environnement N° 18).

la bioaccumulation de l'arsenic dans les cultures vivrières n'est pas particulièrement importante.

3. Exposition

L'exposition de l'homme à l'arsenic minéral par inhalation intervient principalement en milieu professionnel ou du fait du tabagisme à la cigarette. La concentration atmosphérique de l'arsenic en zone urbaine va d'environ $0,002 \mu\text{g}/\text{m}^3$ à $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$; des concentrations supérieures à $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ont été notées à proximité de fonderies.

L'eau de boisson contient d'ordinaire quelques microgrammes au maximum d'arsenic par litre, mais on a observé des cas de contamination massive de l'eau de puits (portant la concentration au-delà de $1 \text{ mg}/\text{litre}$) par suite de l'activité industrielle. Des teneurs élevées sont également possibles dans certaines régions où il existe des roches riches en arsenic. Le vin et les eaux minérales contiennent parfois beaucoup d'arsenic: dans une enquête effectuée sur certains vins de table aux Etats-Unis d'Amérique, on s'est aperçu que le taux de $0,05 \text{ mg}/\text{litre}$ (qui constitue la limite fixée à titre provisoire par l'OMS dans les *Normes internationales pour l'eau de boisson*) était nettement dépassé dans plus de la moitié des cas.

Dans la plupart des produits alimentaires, la concentration de l'arsenic est généralement inférieure à $1 \text{ mg}/\text{kg}$. Cependant, certains poissons de mer contiennent de l'arsenic à raison de $5 \text{ mg}/\text{kg}$ de substance fraîche et, dans certains crustacés ainsi que dans des poissons se nourrissant en profondeur, on peut trouver plusieurs dizaines de milligrammes d'arsenic par kilogramme, généralement sous forme minérale. Des algues comestibles auraient une teneur en arsenic comprise entre 19 et $172 \text{ mg}/\text{kg}$ de produit sec. L'emploi d'organo-arsénicaux comme additifs dans les aliments pour la volaille et les porcs peut aboutir à l'accumulation d'arsenic dans les tissus. L'apport total d'arsenic dans la population générale est généralement inférieur à $0,2 \text{ mg}/\text{jour}$, mais il dépend beaucoup de l'importance des produits d'origine marine dans l'alimentation.

Les arsénicaux sont utilisés en médecine depuis de longues années. On se sert d'arsenic minéral trivalent, As (III), souvent sous forme d'arsénite de sodium (liqueur de Fowler), pour le traitement de la leu-

cémie et du psoriasis et comme tonique, à une dose qui atteint fréquemment plusieurs milligrammes par jour.

L'exposition professionnelle à l'arsenic prend essentiellement la forme d'inhalation de particules d'arsenifères, par exemple chez le personnel des fonderies et les ouvriers travaillant à la production et à l'utilisation de pesticides arsenicaux.

4. Méthodes d'échantillonnage et d'analyse

L'échantillonnage de l'arsenic pose des problèmes particuliers: les échantillons d'eau, d'urines ou de produits biologiquement actifs doivent être analysés dans un délai de quelques heures ou, sinon, être congelés et conservés au froid.

Pour doser l'arsenic total, la première étape consiste habituellement à en assurer la minéralisation complète. Le dosage peut ensuite se faire directement, par exemple par spectrophotométrie d'absorption atomique avec flamme ou en tube de graphite. Dans une flamme ordinaire, le seuil de détection est de 0,5-1 mg/litre. Avec une cellule de mesure à long trajet optique, on peut obtenir un seuil de détection de quelques microgrammes par litre.

L'analyse par activation neutronique qui permet une séparation radiochimique constitue une méthode très sensible pour le dosage de l'arsenic, avec un seuil de détection de l'ordre du nanogramme (0,001 μ g).

5. Métabolisme

Le métabolisme de l'arsenic chez les mammifères est très complexe car le sort des arsenicaux dans l'organisme varie selon le type de composé et selon l'espèce animale. Chez le rat, le métabolisme de l'arsenic est très différent de ce qu'il est chez l'homme ou les autres mammifères. Le rat ne constitue donc pas un modèle approprié de la plupart des voies métaboliques existant chez l'homme.

Arsenic minéral

L'arsenic minéral en solution, trivalent ou pentavalent, est facilement absorbé après indigestion. Après exposition à une dose unique

d'As (III), il y a, tant chez l'homme que chez les animaux, élimination initiale d'environ 75% du produit dans les urines et de quelques pour-cent dans les selles au cours de la première semaine. Dans le cas de l'arsenic pentavalent, As (V), quelques expériences effectuées sur des animaux pendant les deux premiers jours; les observations relatives à l'homme révèlent une élimination plus lente.

Dans une série d'expériences où le chercheur ingérait volontairement 2 mg d'oxyde d'arsenic (III) en solution aqueuse, on a constaté qu'environ 30% de l'arsenic ingéré se retrouvait dans les urines 24 heures après l'exposition. Après ingestion de doses quotidiennes de 0,8 mg d'oxyde d'arsenic (III) en solution aqueuse, la vitesse d'excrétion de l'arsenic s'est stabilisée au bout de cinq jours, 70% environ de la dose quotidienne étant excrétée chaque jour dans les urines. La méthylation de l'arsenic *in vivo* a été démontrée tant chez l'homme que chez les animaux. Chez l'homme, les principales formes d'arsenic excrétées dans l'urine après exposition à de l'arsenic minéral sont l'acide diméthylarsinique et l'acide méthylarsonique, qui représentent respectivement environ 65% et 20% de l'arsenic excrété.

Si l'arsenic absorbé est excrété principalement par les reins, une petite quantité s'élimine par d'autres voies. L'arsenic a une forte affinité pour la peau; d'après les calculs de certains auteurs, la perte quotidienne par desquamation d'une peau normale, chez des sujets apparemment non exposés à l'arsenic, est égale à 0,1-0,2 µg. Les cheveux peuvent également constituer une voie d'élimination. Chez des Japonais intoxiqués par une sauce de soja contaminée, la teneur des cheveux en arsenic se situait entre 1,8 et 13 mg/kg deux semaines après l'ingestion, contre une teneur moyenne de 0,3 mg/kg chez les sujets non exposés.

Arsenic organique

Tant chez l'homme que chez les animaux, l'arsenic organique ingéré avec les poissons et les crustacés est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal et 70-80% sont éliminés dans la première semaine, principalement par les urines. Apparemment, l'arsenic provenant de la viande d'animaux de boucherie nourris avec des aliments qui contiennent des additifs arsenifères est moins bien absorbé dans les voies digestives que l'arsenic provenant de poissons

ou de crustacés. On ne dispose d'aucune donnée sur la distribution de l'arsenic organique chez l'homme.

6. Concentrations normales et indicateurs biologiques d'exposition

Il n'existe pas de consensus au sujet de l'organe pouvant être considéré comme critique en ce qui concerne la toxicité de l'arsenic. L'urine constitue un milieu indicateur convenable pour apprécier l'exposition, puisque la plupart des études, aussi bien chez les animaux que chez l'homme, montrent que l'arsenic s'élimine principalement par les reins. Toutefois, il faut employer une méthode qui permette de distinguer l'arsenic organique provenant des aliments d'origine marine et les principaux métabolites de l'arsenic minéral. Chez les sujets non exposés, la teneur de l'urine en arsenic a été estimée à 10-50 µg/litre.

La majeure partie de l'arsenic sanguin, organique ou minéral, s'élimine assez rapidement. La concentration sanguine ne fournit donc un reflet exact de l'exposition que pendant un bref laps de temps après l'absorption et elle varie très largement avec le temps. Chez les sujets non exposés, l'arséniémie se situe entre 1,5 et 2,5 µg/litre environ.

La teneur du système pileux en arsenic est généralement inférieure à 1 mg/kg. Aucune donnée n'a été publiée au sujet d'une éventuelle augmentation de cette concentration à la suite de l'exposition à l'arsenic contenu dans les aliments d'origine marine. Comme aucune méthode fiable ne permet de distinguer l'arsenic provenant de la contamination extérieure de celui qui a été absorbé puis métabolisé dans l'organisme, la teneur du système pileux en arsenic ne présente qu'un intérêt limité comme indicateur de l'exposition à l'arsenic atmosphérique.

7. Effets de l'arsenic minéral

L'arsenic exerce des effets aigus et subaigus au niveau, notamment, des voies respiratoires, des voies digestives, de l'appareil cardio-vasculaire, du système nerveux et du système hématopoïétique. Les résultats de l'expérimentation animale montrent que l'arsenic minéral est plus toxique à l'état trivalent qu'à l'état pentavalent. On a

fait état de décès consécutifs à l'ingestion d'une dose de 70-180 mg d'arsenic (III). L'arsenic est plus toxique en solution qu'à l'état non dissous, sans doute par suite d'une meilleure absorption dans le premier cas. Les principales lésions consécutives à une exposition aiguë surviennent au niveau gastro-intestinal et se traduisent par des vomissements et diarrhées profuses, souvent selles sanglantes. Comme autres symptômes et signes aigus, il faut citer des crampes, un oedème facial et des troubles cardiaques. Un état de choc peut apparaître rapidement par la suite de la déshydratation. Les symptômes peuvent survenir dans un délai de quelques minutes après l'exposition dans le cas d'un composé solide ou pris avec un repas. Des troubles nerveux périphériques, principalement de type sensoriel, sont fréquents chez les sujets qui survivent à une intoxication aiguë. En général, ces troubles se manifestent une à deux semaines après l'ingestion. Le rétablissement est lent, commençant habituellement 1 à 2 mois après l'apparition des symptômes, et plus ou moins complet selon la gravité de ces derniers.

Des effets subaigus découlant de l'exposition à des arsenicaux irritants (par exemple l'oxyde d'arsenic (III) présents dans l'atmosphère comportent, entre autres, des lésions sévères des muqueuses de l'appareil respiratoire et de la peau exposée. Une perforation de la cloison nasale et une irritation intense des muqueuses nasales, du larynx, des bronches et du conduit auditif peuvent s'accompagner de conjonctivite et de dermatite. Le système hématopoïétique peut également être atteint, sous forme d'une anémie et d'une leucopénie, intéressant surtout la lignée granulocytaire; ces effets régressent en général en deux à trois semaines.

Deux cas d'intoxication massive survenus au Japon illustrent bien la diversité des symptômes associés à une intoxication aiguë ou subaiguë par l'arsenic minéral. Le premier épisode a intéressé 12 000 nourrissons qui ont été intoxiqués par du lait en poudre contaminé. On a estimé que la quantité ingérée chaque jour était de 1,3-3,6 mg et l'on a compté 130 décès. Les signes et symptômes sont en général survenus après quelques semaines d'exposition et comportaient de la fièvre, de l'insomnie, de l'anorexie, une hypertrophie du foie, des lésions rénales et des troubles de la fonction cardiaque. La plupart des symptômes ont rapidement disparu après arrêt de l'exposition et

mise en route d'un traitement. Cependant, les altérations de l'électrocardiogramme ont mis plus longtemps à régresser que les autres symptômes cliniques. Le second épisode concerne plus de 400 personnes qui ont été intoxiquées par une source de soja contaminée par de l'arsenic minéral, à raison de 100 mg/litre. La quantité moyenne ingérée par personne a été estimée à 3 mg d'arsenic par jour pendant deux à trois semaines. On a principalement observé un oedème facial, de l'anorexie et une atteinte des voies respiratoires supérieures puis, 10 à 20 jours plus tard, des lésions cutanées et des signes de névrite. Une hypertrophie du foie et des anomalies de l'électrocardiogramme ont en outre été signalées, ainsi qu'une augmentation de la teneur des cheveux en arsenic.

Dans une étude clinique portant sur 13 cas de polyneuropathie secondaires à une intoxication par l'arsenic à Sri Lanka, les stries de Mee (lignes blanches transversales sur l'ongle) ont constitué un signe constant, du moins 6 semaines après l'apparition des premiers symptômes. Le premier symptôme de neuropathie dans les cas correspondants avait consisté dans un engourdissement des extrémités. Les membres inférieurs ont été atteints les premiers (de 3 jours à 3 semaines après l'intoxication aiguë) et de façon plus marquée que les membres supérieurs.

Une exposition prolongée à des concentrations élevées d'arsenic minéral (à savoir environ 0,5 mg/m³ d'oxyde d'arsenic (III)), a provoqué chez des ouvriers fondeurs des lésions des voies respiratoires supérieures, notamment une perforation de la cloison nasale. Des lésions cutanées, en particulier une hyperkératose palmo-plantaire, sont apparues chez des patients qui ingéraient quotidiennement jusqu'à 10 mg d'arsenic, soit parce qu'ils buvaient de l'eau contaminée, soit parce qu'ils étaient traités par la liqueur de Fowler. On a aussi observé des symptômes dermatologiques, notamment une hyperpigmentation; certains de ces symptômes ont été signalés dans le monde du travail, mais les lésions caractéristiques de l'hyperkératose sont très rares parmi le personnel des fonderies.

On a par ailleurs relevé, tant chez l'homme que chez les animaux, des troubles de la fonction hépatique après exposition chronique à l'arsenic minéral. Certains ont émis l'idée qu'il y avait une association entre le traitement par l'As (III) et l'installation d'une hyperten-

sion portale. Les données épidémiologiques comme les données toxicologiques font apparaître des cas de lésions hépatiques sévères aboutissant à une cirrhose.

Des troubles vasculaires périphériques ont été signalés dans certaines régions, par exemple au Chili et en Chine, où l'exposition quotidienne parmi certains groupes de population dépasse 1 mg d'arsenic minéral. Une maladie vasculaire périphérique désignée sous le nom de «mélanodermie plantaire» a été observée avec une forte prévalence dans une population de Chine (Province de Taiwan) buvant de l'eau de puits riche en arsenic, d'une teneur de 0,01 à 1,82 mg/litre. Chez ces patients, le taux de mortalité par cancer était de 18,8 % contre 13,1 % dans la population générale de la région d'endémie et 7,9 % dans l'ensemble de la population de la Province de Taiwan. Depuis l'installation de l'eau courante et l'abaissement de la teneur en arsenic à un faible niveau, aucun nouveau cas de mélanine plantaire n'est apparu chez les enfants.

Par suite de ses effets au niveau du système hématopoïétique, l'arsenic minéral trivalent est utilisé depuis de longues années dans le traitement de diverses leucémies, souvent à des doses pouvant atteindre plusieurs milligrammes par jour. On a observé des troubles secondaires au niveau du sang et de la moelle osseuse et l'on a émis l'idée que ce traitement pouvait amoindrir la résistance aux infections bactériennes. Dans certaines études animales, une diminution de la résistance aux infections virales a été associée à une exposition à l'arsenic.

Les études *in vivo* comme les études *in vitro* montrent que l'arsenic minéral a des effets sur les chromosomes humains. On a constaté une fréquence accrue des aberrations chromosomiques chez des sujets exposés à l'arsenic, principalement l'As (III), du fait de leur profession ou d'un traitement médicamenteux. Plusieurs études ont montré que l'arsenic minéral altère les mécanismes de réparation de l'ADN.

On sait depuis près d'un siècle que l'exposition à l'arsenic peut provoquer un cancer. Une surmortalité par cancer des voies respiratoires a été fréquemment observée chez des ouvriers exposés à l'arsenic minéral dans la fabrication des insecticides ou dans les fonderies. Le nombre de rapports faisant état d'un cancer cutané associé à l'arsenic minéral dépasse largement le millier, l'exposition résultant

dans la grande majorité des cas de la consommation d'une eau contaminée ou d'un médicament; en général, cette ingestion dure depuis plusieurs dizaines d'années, la dose quotidienne d'arsenic étant de l'ordre du milligramme.

8. Effets de l'arsenic organique

Les organo-arsénicaux sont encore largement utilisés comme médicaments anti-parasitaires; des effets secondaires ont été signalés, principalement au niveau du système nerveux central. Une encéphalopathie (comportant un taux de létalité de 62,5 %) a été observée dans 1,5 % des cas chez 1 066 patients atteints de trypanosomiase et traités par le tryparsamide; un autre effet secondaire bien connu de ce traitement est l'atrophie optique.

Des effets toxiques centraux ont été déterminés chez des animaux d'expérience dont les aliments contenaient des doses élevées d'acide arsénique, qui constitue un additif courant dans les aliments de la volaille et des porcs.

D'après les rares données disponibles, l'arsenic organique présent dans les produits alimentaires d'origine marine serait peu toxique. L'expérimentation des organo-arsénicaux sur l'animal n'a pas permis de dégager des conclusions probantes quant à l'action cancérogène de ces substances.

9. Evaluation des dangers pour la santé de l'homme

L'arsenic peut donner naissance à des effets aigus, subaigus ou chroniques, généraux ou locaux. Les effets délétères de l'arsenic s'exercent au niveau de l'appareil respiratoire, des voies digestives, de l'appareil cardiovasculaire, du système nerveux et du système hématopoïétique.

Une exposition à l'arsenic est possible en milieu industriel mais aussi par l'intermédiaire de l'air ambiant, de la fumée de tabac, de l'eau, des aliments et des boissons et de médicaments en usage dans certains pays. La concentration atmosphérique de l'arsenic minéral dans les matières particulaires va de moins de $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans l'air des villes à plus de $1\text{mg}/\text{m}^3$ sur certains lieux de travail. Dans les pays qui limitent l'emploi de l'arsenic dans les pesticides, la concentration de

cet élément dans le tabac est nettement inférieure à 10 mg/kg. Dans les eaux, superficielles ou souterraines, la concentration de l'arsenic total est habituellement inférieure à 10 µg/litre, encore que l'on ait observé des valeurs dépassant 1 mg/litre. En milieu réducteur, en particulier dans l'eau des puits profonds, c'est l'As(III) qui est présent. Les aliments et les boissons constituent la principale source d'exposition à l'arsenic dans le cas de la population générale. L'apport alimentaire total d'arsenic est généralement inférieur à 200 µg chez l'adulte, dont moins de 50 µg se trouvent sous forme minérale. Les produits d'origine marine contiennent jusqu'à 100 mg d'arsenic par kilogramme, principalement sous forme organique.

Composés minéraux de l'arsenic

Effets aigus et subaigus après exposition de courte durée. Chez l'homme, la dose létale d'oxyde d'arsenic(III) varie de l'équivalent de 1 à 2,5 mg/kg de poids corporel. Les épisodes d'intoxication aiguë s'accompagnent de nombreux symptômes. Il est difficile d'établir des relations dose-réponse mais il semble que l'ingestion quotidienne de 3 mg d'arsenic pendant quelques semaines puisse provoquer une intoxication grave chez le nourrisson et engendrer des symptômes toxiques chez l'adulte, sans qu'on puisse préciser à quelle valence de l'arsenic il faut attribuer les effets observés.

Effets non cancérogènes après exposition prolongée, et séquelles d'une exposition de courte durée. Une atteinte respiratoire locale et des effets cutanés ont été signalés après exposition professionnelle chronique à l'arsenic. Des effets cutanés prenant la forme d'une hyperkératose, d'une hyperpigmentation ou d'une dépigmentation ont été observés dans diverses régions du monde après exposition à une eau de boisson contaminée ou après traitement par un médicament contenant de l'arsenic minéral. Les données disponibles sont très rarement d'un grand secours pour établir des relations dose-réponse approximatives, mais il semble qu'une exposition à environ 1 mg d'arsenic par jour pendant plusieurs années puisse engendrer des effets cutanés.

Des effets cardio-vasculaires consistant en altérations de l'électrocardiogramme ou en troubles vasculaires périphériques ont été obser-

vés après exposition à l'arsenic. Chez des viticulteurs allemands et chez des villageois chinois de la Province de Taiwan, l'insuffisance de la circulation périphérique a déterminé une gangrène qualifiée en Chine de «mélanodermie plantaire». On a pu établir dans ce dernier cas que la prévalence de la maladie croissait de façon sensiblement linéaire avec la dose d'arsenic ingéré avec une eau qui en renfermait 0,5-1 mg/litre.

Des lésions neurologiques périphériques ont été relevées chez des sujets traités au long cours par une préparation anti-asthmatique renfermant de l'arsenic. L'exposition correspondait à 3-10 mg d'arsenic par jour, sous forme d'oxyde d'arsenic(III) ou de sulfure d'arsenic.

Cancérogénicité. Le Centre international de Recherche sur le Cancer est arrivé à la conclusion que les données disponibles sont suffisantes pour qu'on puisse affirmer l'existence d'un lien entre l'exposition à l'arsenic minéral et certains cancers du poumon et de la peau. La cancérogénicité pulmonaire devrait constituer la base des normes environnementales fixées pour l'exposition atmosphérique. Parmi les nombreuses études épidémiologiques conduites dans différents pays, un rapport signale l'existence d'une relation sensiblement linéaire entre le risque de cancer du poumon et l'exposition cumulative à l'arsenic. L'exposition pendant plus de 25 ans à une concentration d'environ 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'arsenic (probablement principalement sous forme d'oxyde d'arsenic trivalent) s'est traduite par une augmentation de la mortalité par cancer du poumon au-delà de 65 ans dans la proportion de près de 3 à 1.

La consommation d'une eau de boisson riche en arsenic ou de médicaments arsenicaux entraîne parfois l'apparition de cancers de la peau, principalement de tumeurs de faible malignité. La forme de l'arsenic dans l'eau de boisson n'a pas été déterminée tandis, dans le cas des médicaments, il s'agissait le plus souvent d'arsenic minéral trivalent. Les données du type dose-réponse utilisables en vue d'estimation quantitative sont très rares; cependant, il ressort de données concernant la Chine (Province de Taiwan) que la consommation d'arsenic avec l'eau de boisson à raison de 0,2 mg/litre, soit une dose d'environ 10 g d'arsenic sur la durée de la vie, se traduit par une prévalence du cancer de la peau de l'ordre de 5 %.

Rien ne permet de conclure à l'action cancérogène des organo-

arsenicaux expérimentés sur des animaux de laboratoire. A noter qu'il n'existe pas de données relatives aux produits alimentaires d'origine marine.

Chez l'homme, le cancer du poumon est considéré comme l'effet critique d'une exposition prolongée à l'arsenic minéral par inhalation; dans le cas de l'exposition orale, l'effet critique consiste dans le cancer de la peau. Il existe encore de nombreuses incertitudes au sujet des effets des diverses formes chimiques de l'arsenic et de leurs interactions avec d'autres métaux et substances irritantes, par exemple le dioxyde de soufre. Un éventuel effet synergistique avec ces substances pourrait renforcer le pouvoir cancérigène de l'arsenic minéral et, par conséquent, augmenter les dangers pour la santé de l'homme.

Composés organiques de l'arsenic

L'utilisation d'organo-arsenicaux en médecine, tout particulièrement celle du tryparsamide, s'accompagne parfois d'effets secondaires, essentiellement au niveau du système nerveux central sous forme d'encéphalopathie et d'atrophie optique. Des effets toxiques sur le système nerveux ont en outre été rapportés chez des animaux d'expérience recevant des doses élevées d'acide arsénique, un composé fréquemment utilisé dans certain pays comme additif dans les aliments de la volaille et des porcs. On ne dispose d'aucune donnée sur les relations dose-réponse qui soit directement transportable au cas de l'exposition prolongée de l'homme.

L'homme est exposé aux composés organiques de l'arsenic par l'intermédiaire des produits alimentaires d'origine marine dont certains peuvent renfermer 20-50 mg ou plus d'arsenic par kg de substance fraîche. La forme de l'arsenic dans ces produits est en grande partie inconnue, mais l'on observe une très bonne absorption (plus de 80 %) digestive, tant chez l'homme que chez les animaux, et une excrétion rapide dans les urines (70-80 % dans un délai d'une semaine). Il n'existe aucune donnée concernant la toxicité chronique de l'arsenic qui est contenu dans les produits alimentaires d'origine marine.

**Autres titres parus dans la série des
«Critères d'hygiène de l'environnement»**

1. Mercure
2. Polychlorobiphényles et polychloroterphényles
3. Plomb
4. Oxydes d'azote
5. Nitrates, nitrites et composés *N*-nitroso
6. Principes et méthodes d'évaluation de la toxicité des produits chimiques. Partie I
7. Oxydants photochimiques
8. Oxydes de soufre et particules en suspension
9. DDT et dérivés
10. Sulfure de carbone
11. Mycotoxines
12. Le bruit
13. Monoxyde de carbone
14. Rayonnement ultraviolet
15. Etain et organostanniques
16. Fréquences radioélectriques et hyperfréquences
17. Le manganèse
18. Arsenic
19. Sulfure d'hydrogène
20. Quelques dérivés du pétrole (*en préparation*)
21. Chlore et chlorure d'hydrogène (*en préparation*)
22. Ultrasons (*en préparation*)
23. Lasers et fréquences optiques (*en préparation*)
24. Titane