

Arsenic et composés inorganiques

Famille _____ Métalloïdes

Fiche(s) toxicologique(s) _____ 192

Fiche(s) Metropol _____ 283

Numéro CAS principal _____ 7440-38-2

Dosages disponibles pour cette substance

- Arsenic urinaire
- Arsenic sanguin

Renseignements utiles pour le choix d'un indicateur biologique d'exposition (IBE)

Toxicocinétique - Métabolisme

Il existe une mention de la DFG signalant le risque de passage percutané pour les composés inorganiques (à l'exception de l'arsenic métal et de l'arséniure de gallium).

L'absorption de l'arsenic et composés inorganiques peut se faire par voie digestive pour 45-95 % de la quantité ingérée (mains souillées, alimentation), par voie pulmonaire (40 à 60 %) surtout en milieu professionnel pour les poussières et les vapeurs et faiblement par voie cutanée. Elle dépend de la spéciation (ou espèce chimique), de la valence (principalement trivalent et pentavalent en milieu professionnel), de la solubilité du composé dans le milieu biologique considéré, ainsi que de la granulométrie du composé.

Il est rapidement distribué dans l'organisme et se fixe aux protéines, pour s'accumuler dans le foie, la peau, les phanères et les poumons. La demi-vie sanguine est triphasique 2-3 heures, 30 heures et 200 heures.

Les dérivés inorganiques de l'arsenic sont principalement pentavalents (As V, arsénates) et trivalents (As III, arsénites).

Dans le sang, l'arsenic pentavalent absorbé est rapidement réduit en arsenic trivalent. La demi-vie sanguine est triphasique avec des demi-vies de 2-3 heures, 30 heures et 200 heures.

Dans le sang et les tissus, l'arsenic trivalent se lie aux protéines (liaisons non covalentes avec les groupements sulfhydriles). Il est largement distribué dans presque tous les tissus. Les concentrations les plus élevées sont mesurées dans le foie et les reins en cas d'intoxication aiguë, dans les phanères (cheveux, poils, ongles), la peau et les poumons en cas d'exposition prolongée. L'arsenic inorganique passe facilement la barrière placentaire.

L'arsenic trivalent subit une méthylation oxydative avec formation d'acide monométhylarsonique MMA (V) secondairement réduit en acide monométhylarsénieux MMA (III) (dérivé méthylylé trivalent ayant une toxicité importante) qui subit à son tour une méthylation oxydative conduisant à l'acide diméthylarsinique DMA (V). Il existe des différences de métabolisation d'un individu à l'autre.

Environ 60-70 % des composés inorganiques absorbés sont éliminés rapidement dans les urines (50 % dans les deux jours, 90 % en six jours) sous forme de dérivés monométhylés (acide monométhylarsonique MMA (V) 10-20 %), diméthylés (acide diméthylarsinique DMA 60-80 %), principaux métabolites urinaires, et d'arsenic inorganique (10-30 %). Il existe des variations métaboliques individuelles. Les demi-vies des métabolites varient de 2 à 6 jours et dépendent de l'espèce chimique de départ. L'élimination s'effectue aussi par la bile et par les phanères (poils, cheveux). L'arsenic s'accumule dans les phanères permettant un diagnostic rétrospectif.

Indicateurs biologiques d'exposition

Le dosage de l'arsenic inorganique (ASi) + l'acide monométhylarsonique (MMA) + l'acide diméthylarsinique (DMA) dans les urines en fin de poste et fin de semaine de travail reflète l'exposition de la semaine à l'arsenic et aux composés inorganiques de l'arsenic. La somme ASi + MMA + DMA urinaires est bien corrélée à l'intensité de l'exposition. Cependant la vitesse d'élimination des métabolites de l'arsenic est limitée par la capacité de méthylation.

Le RAC (ECHA) a estimé qu'aucune BLV (Biological limit value) basée sur des effets sur la santé ne pouvait être recommandée, les données disponibles ne permettant pas d'établir un seuil pour les effets génotoxiques et cancérogènes de l'arsenic. Le Comité a proposé une BGV (Biological guidance value) pour la somme de As3+, As5+, MMA et DMA urinaires correspondant au 95^{ème} percentile des valeurs observées en population générale.

Dans l'étude française ENNS 2006-2007, le 95^{ème} percentile des concentrations urinaires de ASi + MMA + DMA mesurées chez les adultes de la population générale est de 10 µg/L [Fréry et al., 2011]. Plus récemment, en France, l'étude Esteban 2014-2016 montre des concentrations urinaires de ASi + MMA + DMA plus élevées que celles observées dans l'étude ENNS et d'autres études internationales, avec un 95^{ème} percentile de 21 µg/L, chez les adultes âgés de 18 à 74 ans [Fillol et al., 2021].

Pour une exposition à l'arsenic et ses composés inorganiques (sauf l'arsine), la Commission allemande allemande DFG propose différentes valeurs pour la somme Arsenic (+III) + Arsenic (+V) + MMA :

- Valeur BLW (Biological guidance value) de 10 µg/l en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes (BLW : valeur de référence biologique : valeur fixée pour des substances dangereuses pour lesquelles une valeur BAT ne peut être établie ; cette valeur est basée sur des informations fournies par le médecin du travail ainsi que sur des données biologiques. L'observance de cette valeur n'exclut pas un risque d'effets sur la santé) (voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)).
- Valeurs EKA (Exposure equivalents for carcinogenic substances) de 2, 3, 8 et 11 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes, pour une exposition de 0,5, 1, 5 et 8,3 µg/m³ respectivement (voir document Signification des principales valeurs biologiques d'interprétation (VBI)).

Pour une exposition à l'arsenic et ses composés inorganiques solubles, une proposition de modification en 2023 conduit à un abaissement de la valeur BEI de l'ACGIH pour l'arsenic inorganique et ses espèces méthylées dans les urines à 15 µg/g de créatinine en fin de poste et fin de semaine. Cette valeur est basée sur des données d'imprégnation en population générale et non sur des critères sanitaires (mention "Pop" Population based). Elle ne s'applique pas à l'arséniure de gallium (composé insoluble) et à l'arsine (effets de toxicité aiguë).

Chez des travailleurs du minerai de cuivre en Pologne, avec une exposition atmosphérique médiane de 9,5 µg/m³, la médiane de la concentration urinaire de ASI + MMA + DMA est de 18,7 µg/g de créatinine (moment de prélèvement non précisé).

Le dosage de l'arsenic sanguin ou plasmatique est peu utilisé en milieu professionnel (en dehors des situations d'intoxication aiguë). Il est le reflet de l'exposition récente ; sa corrélation avec l'intensité de l'exposition n'est pas clairement établie.

Le dosage dans les phanères (cheveux, ongles) n'est pas recommandé en routine, en milieu professionnel, en raison des grandes variations interindividuelles et de la possibilité de contamination. Il est d'un grand intérêt en médecine légale.

Le dosage de l'arsenic total urinaire n'est pas recommandé car il comprend la fraction d'arsenic organique liée principalement à la consommation de produits de la mer (poissons, crustacés).

Interférences - Interprétation

Pour interpréter au mieux les résultats des dosages urinaires, il est conseillé d'éviter la consommation de produits de la mer dans les 48 à 72 heures précédant le prélèvement. Les produits de la mer (poissons, crustacés, mollusques) sont riches en dérivés organiques triméthylés de l'arsenic, principalement arsénobétaïne et arsénocholine, qui peuvent être partiellement déméthylés. Une consommation importante de produits de la mer peut augmenter les taux de ASI + MMA + DMA de plus de 10 µg/g de créatinine. Les sources d'exposition extraprofessionnelles sont essentiellement l'alimentation, l'eau de boisson, la fumée de cigarettes et le contact avec les bois traités et certains pesticides.

Les contaminations étant le principal écueil lors de l'analyse des éléments traces, il est nécessaire de prendre certaines précautions lors du prélèvement. Le médecin du travail pourra utilement prendre contact avec le laboratoire effectuant l'analyse (mais également avec celui qui fait le prélèvement s'il est différent) afin de se faire préciser la méthode d'analyse, les procédures de prélèvement et d'acheminement. Il est nécessaire que les prélèvements soient réalisés en dehors des locaux de travail, au mieux après une douche et au minimum après lavage des mains, voire le lendemain matin pour limiter le risque de contamination, par un laboratoire participant au contrôle de qualité pour cet élément trace.

Il peut exister des variations interindividuelles de méthylation de l'arsenic liées au polymorphisme génétique entraînant des variations de l'excrétion urinaire du MMA et du DMA.

Bibliographie spécifique

- Arsenic. In: Lauwerys RR, Hoët P. Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring. 3rd edition. Boca Raton : Lewis Publishers, CRC Press LLC ; 2001 : 36-49, 638 p.
- Arsenic and soluble inorganic compounds. Update 2001. In: Documentation of the TLVs and BEIs with Worldwide occupational exposure values. Cincinnati : ACGIH ; 2020.
- Baruthio F, Rieger B, Biette P, Pierre F - Spéciation de l'arsenic dans la salive et l'urine humaines après exposition professionnelle. *Ann Toxicol Anal.* 2001 ; 13 (3) : 186-95.
- Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion on Arsenic acid and its inorganic salts. Adopted 29 May 2017. ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/other/b649077e05dc9762b82470edc60cf45d26eba9b4427111b66c0452c4bfe1efdd>).
- Fillol C, Dor F, Momas I, Seta N - Le sol contribue-t-il à l'exposition à l'arsenic ? *Environnement, Risques et Santé.* 2010 ; 9 (2) : 151-58.
- Fillol C, Balicco A, Oleko A, Gane J et al. Imprégnation de la population française par l'arsenic. Programme national de biosurveillance, Esteban 2014-2016. Saint-Maurice : Santé publique France; 2021: 49 p. (<https://www.santepubliquefrance.fr>).
- Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A et al. - Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2011 : 151 p.
- Garnier R, Poupon J, Villa A - Arsenic et dérivés inorganiques. Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie - Pathologie professionnelle 16-002-A-30. Paris : Elsevier Masson ; 2008 : 13 p.
- Grillet JP, Adjemian A, Bernadac G, Bemon J et al. - Exposition à l'arsenic en viticulture : apport de la biométrie. Etudes et enquêtes TF 136. *Doc Méd Trav.* 2004 ; 100 : 499-507. Doc INRS **TF 136**¹.
- Heilier JF, Buchet JP, Haufroid V, Lison D - Comparison of atomic absorption and fluorescence spectroscopic methods for the routine determination of urinary arsenic. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005 ; 78 (1) : 51-59.
- Hughes MF - Biomarkers of exposure: a case study with inorganic arsenic. *Environ Health Perspect.* 2006 ; 114 (11) : 1790-796.

- Janasik B, Reszka E, Stanislawski M, Wieczorek E et al. - Biological monitoring and the influence of genetic polymorphism of As3MT and GSTs on distribution of urinary arsenic species in occupational exposure workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 ; 88 (6) : 807-18.
- Janasik B, Zawisza A, Malachowska B, Fendler W et al. - Relationship between arsenic and selenium in workers occupationally exposed to inorganic arsenic. *J Trace Elem Med Biol*. 2017 ; 42 : 76-80.
- Leese E, Morton J, Tan E, Gardiner PHE et al. - μ LC-ICP-MS determinations of unexposed UK urinary arsenic speciation reference values. *J Anal Toxicol*. 2014 ; 38 (1) : 24-30.
- Mithander A, Göen T, Felding G, Jacobsen P - Assessment of museum staff exposure to arsenic while handling contaminated exhibits by urinalysis of arsenic species. *J Occup Med Toxicol*. 2017 ; 12 : 26.
- Morton J, Mason H - Speciation of arsenic compounds in urine from occupationally unexposed and exposed persons in the U.K. using a routine LC-ICP-MS method. *J Anal Toxicol*. 2006 ; 30 (5) : 293-301.
- Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M, Members of Health Examination Centres of the Nord - Pas-de-Calais region network et al. - Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health*. 2017 ; 220 (2 Pt B) : 341-63.
- Offergelt JA, Roels H, Buchet JP, Boeckx M et al. - Relation between airborne arsenic trioxide and urinary excretion of inorganic arsenic and its methylated metabolites. *Br J Ind Med*. 1992 ; 49 (6) : 387-93.
- Sarazin P, Lavoué J, Tardif R, Lévesque M - Guide de surveillance biologique de l'exposition. Stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 8e édition. Guides et outils techniques et de sensibilisation T-03. IRSST, 2019 (<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/T-03.pdf>).

¹ <http://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/DMT/TI-TF-136/tf136.pdf>

Bibliographie générale

- TLVs and BEIs based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. 2022. Cincinnati : ACGIH ; 2022 : 285 p.
- List of MAK and BAT Values. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (https://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html).

Pour en savoir plus

Renseignements utiles pour le dosage de Arsenic urinaire

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	<p>Somme de As³⁺, As⁵⁺, MMA, DMA urinaires : 10 µg/L en fin de poste et fin de semaine (valeur BGV, RAC ECHA, 2017)</p> <p>Asi + MMA + DMA urinaires : 10,7 µg/L (9 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile dans la population adulte française 18-74 ans), étude ENNS 2006-2007 [Fréry et al., 2011]</p> <p>Asi + MMA + DMA urinaires : 21 µg/L (30 µg/g de créatinine) (95^{ème} percentile chez les adultes de âgés de 18 à 74 ans), étude Esteban 2014-2016 [Fillol et al., 2021]</p> <p>Arsenic (+III) urinaire : 0,5 µg/L ; arsenic (+V) urinaire : 0,5 µg/L ; acide monométhylarsonique urinaire : 2 µg/L ; acide diméthylarsinique urinaire : 10 µg/L en fin d'exposition ou fin de poste, après plusieurs postes lors d'une exposition chronique (valeurs BAR, DFG, 2015) [G2]</p>
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	Pour une exposition à l'arsenic et à ses composés inorganiques solubles : arsenic inorganique + espèces d'arsenic méthylées urinaires : 15 µg/g de créatinine en fin de poste et fin de semaine (valeur BEI, proposition de modification 2023) [G1]
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	Valeur BLW et valeurs EKA de la Commission allemande DFG (DFG, 2022) : voir "Renseignements utiles pour le choix d'un IBE" [G2]
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	Arsenic inorganique urinaire : 70 nmol/L (soit 5,2 µg/L) en fin de poste (dernière modification < 2007).
Moment dans la semaine	fin de semaine
Moment dans la journée	fin de poste
Facteur de conversion	1 µmol/L = 75 µg/L
Intervalle de coût	<p>Méthode Spectrométrie d'absorption atomique par génération d'hydrure : 44.0 €</p> <p>Méthode Chromatographie liquide - spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 35.0 €</p> <p>Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : de 18.9 € à 40.0 €, prix moyen 29.45 €</p> <p>Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 37.61 €</p> <p>Méthode Spectrométrie de masse en tandem à plasma à couplage inductif : 32.4 €</p> <p>Méthode Chromatographie liquide à haute performance - spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : 108.0 €</p>

Renseignements utiles pour le dosage de Arsenic sanguin

Valeurs biologiques d'interprétation (VBI) issues de la population générale adulte	Arsenic sanguin total : 6,72 µg/L (95 ^{ème} percentile) [Nisse C, 2017]
VBI françaises (VLB réglementaire, VLB ANSES)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI européennes (BLV)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI américaines de l'ACGIH (BEI)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI allemandes de la DFG (BAT, EKA, BLW)	<i>valeur non déterminée</i>
VBI finlandaises du FIOH (BAL)	<i>valeur non déterminée</i>
Moment dans la semaine	indifférent
Moment dans la journée	fin de poste

Facteur de conversion _____ 1 $\mu\text{mol/L}$ = 75 $\mu\text{g/L}$

Intervalle de coût _____ Méthode Spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence (avec cellule dynamique de réaction) : 32.4 €
Méthode Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ETAAS) ou spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GFAAS) : 18.9 €
Méthode Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif : de 17.0 € à 81.0 €, prix moyen 41.7 €

Historique

Création de la fiche	2003
Dernière mise à jour	2023
<ul style="list-style-type: none">▪ Renseignements utiles pour le choix d'un IBE▪ Renseignements utiles pour le dosage▪ Bibliographie	