

Dépistage, suivi et prise en charge des personnes résidant sur des sites pollués ou potentiellement pollués par l'arsenic

En vue de l'élaboration d'une recommandation de bonne pratique

Avril 2018

NOTE DE CADRAGE

L'équipe

Ce document a été réalisé par le Dr Magali OLIVA-LABADIE, Société de Toxicologie Clinique, et le Dr Michel LAURENCE, Haute Autorité de Santé

Annexe 1. Présentation du thème.....	4
1.1 Saisine.....	4
1.2 Contexte du thème	4
1.3 Enjeux.....	8
Annexe 2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter.....	9
2.1 Données disponibles (état des lieux documentaires).....	9
2.2 Délimitation du thème.....	9
2.3 Patients concernés par le thème.....	10
2.4 Professionnels concernés par le thème.....	10
Annexe 3. Modalités de réalisation.....	11
3.1 Modalités de mise en œuvre.....	11
3.2 Méthode de travail envisagée.....	11
3.3 Composition des groupes	11
3.4 Liste des productions prévues.....	12
3.5 Plan de diffusion	12
3.6 Calendrier prévisionnel.....	12

Annexe 1. Présentation du thème

1.1 Saisine

La Direction générale de la santé a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) dans le cadre de son programme de travail 2018, ainsi que la Société de toxicologie clinique (STC), pour l'élaboration d'une recommandation de bonne pratique sur le dépistage, le suivi et la prise en charge des personnes résidant sur des sites pollués ou potentiellement pollués par l'arsenic.

La HAS et la STC ont décidé d'élaborer conjointement cette recommandation de bonne pratique dans le cadre d'une convention de partenariat.

1.2 Contexte du thème

Environ 500 000 installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), dont plus de 32 000 soumises à autorisation d'exploitation, près de 6 600 sites et sols pollués ou potentiellement pollués (anciens sites miniers, anciens sites ICPE, etc.) appelant une action des pouvoirs publics à titre préventif ou curatif et 300 000 à 400 000 sites potentiellement pollués, sont recensés sur le territoire national.

La méthodologie de gestion des sites pollués a été développée à partir des années 90 par le ministère en charge de l'écologie, en lien avec le ministère en charge de la santé. La méthodologie aujourd'hui applicable est définie par la note DGPR du 19 avril 2017 relative aux sites et sols pollués – Mise à jour des textes méthodologiques de gestion des sites et sols pollués. La gestion des situations nécessitant la mise en œuvre de mesures de gestion sanitaire (dépistage, suivi médical, etc.) et d'études de santé (étude épidémiologique, etc.) est précisée par l'instruction interministérielle ad hoc DGS/DGPR/DGAL du 27 avril 2017.

L'arsenic est l'un des polluants inorganiques les plus souvent impliqués. Une concentration élevée d'arsenic dans les sols peut également être observée du fait du fond géochimique, en l'absence de pollution industrielle.

Les populations résidant sur des sols dont la concentration d'arsenic est élevée peuvent se contaminer, du fait de l'inhalation et/ou de l'ingestion des dérivés impliqués (par manu portage des poussières, consommation d'aliments produits sur le site). Le risque de contamination des individus (et celui d'effets sanitaires indésirables résultants) dépendent du comportement des individus, mais aussi de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité des formes de l'arsenic présentes dans le sol.

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

► Etat des connaissances

Il existe quatre valences de l'arsenic -3, 0, +3 et +5. Les composés les plus fréquemment présents dans l'environnement et ceux qui sont les plus utilisés professionnellement sont des dérivés trivalents (+3) et pentavalents (+5). Naturellement, en milieu oxygéné les composés dominants sont pentavalents.

L'arsenic est un métalloïde largement distribué dans la croûte terrestre où sa concentration moyenne est de 3 mg/kg. Il est présent à l'état de traces dans la plupart des sols, dans l'air et dans l'eau. Les principaux minerais d'arsenic sont le réalgar (As_4S_4), l'orpiment (As_2S_3), l'arsénolite (As_2O_3) et l'arsénopyrite (FeS_2 , FeAs_2), mais plus de 150 minéraux différents contiennent de l'arsenic. Certains sols ont naturellement des concentrations d'arsenic de plusieurs dizaines ou plusieurs centaines de milligrammes par kilogramme. L'arsenic est souvent associé aux minerais d'or, de plomb et de cuivre, parfois à ceux d'étain, de zinc et de cobalt. Sa concentration dans le charbon est généralement comprise entre 10 et 30 mg/kg. Les boues de station d'épuration contiennent des concentrations d'arsenic comprises entre 0 et 200 mg/kg de poids sec et généralement inférieures à 20 mg/kg.

La concentration d'arsenic dans l'eau de mer est habituellement comprise entre 1 et 2 $\mu\text{g/L}$. A distance de toute source de pollution, la concentration dans les eaux de surface et souterraines est généralement comprise entre 1 et 10 $\mu\text{g/L}$ mais, dans certaines régions du monde, elle peut être beaucoup plus élevée, en raison de la présence de minerais riches en arsenic dans les sols : des concentrations de plusieurs dizaines, plusieurs centaines voire plusieurs milliers de microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$) ont ainsi été rapportées à Taiwan, au Bengale, au Bangladesh, au Chili, en Argentine, au Mexique, en Mongolie, dans certains Etats des Etats Unis (Alaska, Californie, Nevada, Utah, Washington) et aussi en Europe (en particulier, en Finlande) et en France (en Alsace, dans le sud du Massif central, dans les Pyrénées, dans les Pays de la Loire...). Dans l'eau douce et dans l'eau salée, l'arsenic inorganique est partiellement méthylé en acide monométhylarsonique (MMAV) et en acide diméthylarsinique (DMAV), par des microorganismes.

L'arsenic est un sous-

produit des métallurgies du cuivre, du plomb, du cobalt et de l'or. Dans ces industries, c'est principalement du

trioxyde d'arsenic (ou anhydride arsénieux ; As_2O_3 ; numéro CAS : 1327-53-3) qui est produit. De même, les principales sources de pollution anthropogénique par l'arsenic inorganique sont les métallurgies des métaux non-ferreux, ainsi que l'utilisation de combustibles fossiles, en particulier celle de charbon.

Les principaux métiers exposant à l'arsenic sont la production de composés de cet élément, les métallurgies des métaux non-ferreux, en particulier celles du cuivre, de l'or, du plomb et du cobalt, la production d'alliages métalliques, la production et l'utilisation de colorants arsenicaux, la production de microcomposants à substrat d'arséniure de gallium ou dopés à l'arsine, certains travaux de l'industrie du verre, le tannage des peaux et la naturalisation des animaux. En milieu agricole, c'est la production et l'utilisation (en particulier, l'usinage) de bois traités par les CCA qui sont les principales sources d'exposition actuelle. Dans le passé, les agriculteurs ont également pu être exposés à d'autres dérivés inorganiques de l'arsenic : jusqu'en 2001, à l'arsénite de sodium, du fait du traitement d'hiver des vignes et jusqu'au début des années 1970, en raison de l'utilisation de divers pesticides contenant des arséniates de calcium et de plomb. Dans la plupart des pays développés, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) pour la concentration atmosphérique d'arsenic est de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Des concentrations atmosphériques très élevées (de plusieurs dizaines voire plusieurs centaines de $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et dépassant parfois $1 \text{mg}/\text{m}^3$) ont été rapportées dans les secteurs de la métallurgie des métaux non-ferreux, dans des verreries, dans des sites de production et d'usinage de bois traités par des CCA, ainsi que dans des centrales thermiques fonctionnant au charbon. Les concentrations atmosphériques mesurées dans les sites de production de microcomposants à substrat d'AsGa sont beaucoup plus faibles, mais des dépassements de la VLEP de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sont rapportés.

Dans de nombreux secteurs d'activité, l'inhalation n'est ni la seule, ni la principale voie de pénétration de l'arsenic dans l'organisme et les concentrations atmosphériques rendent mal compte des expositions qui sont mieux évaluées par la biométrie. C'est, en particulier, le cas dans beaucoup d'applications agricoles actuelles ou passées de l'arsenic inorganique.

Chez les individus qui ne sont pas professionnellement exposés à l'arsenic, en dehors des zones polluées, l'alimentation est la principale source d'exposition. Les produits de la mer contiennent des concentrations élevées d'arsenic, mais il s'agit de dérivés organiques peu toxiques ; en particulier d'arsénobétaïne et d'arsénocholine. L'arsenic apporté par les fruits et les légumes est également majoritairement organique. Dans les autres aliments, les principales espèces de l'arsenic présentes sont des dérivés inorganiques mais les concentrations mesurables sont généralement très faibles. En France, l'apport moyen journalier en arsenic est estimé à $62 \mu\text{g}$ chez les adultes ; il s'agit majoritairement d'arsenic organique, puisque 57-63 % en sont apportés par les produits de la mer et 15-17 % par les fruits ; l'arsenic inorganique ne constitue que 20 à 25 % des apports alimentaires. Dans l'eau de boisson, l'arsenic est presque exclusivement inorganique. Sa valeur limite en France est réglementairement de $10 \mu\text{g}/\text{L}$, mais elle peut parfois être dépassée, dans des zones géographiques où le sol est riche en arsenic. Dans certaines régions du monde, elle peut atteindre plusieurs dizaines voire plusieurs centaines de $\mu\text{g}/\text{L}$ et parfois dépasser $1 \text{mg}/\text{L}$; cette pollution géologique est alors à l'origine de pathologies chroniques affectant une grande partie de la population.

A distance de toute source de pollution, la concentration atmosphérique d'arsenic est généralement faible (comprise entre $0,02$ et $4 \text{ng}/\text{m}^3$). En milieu urbain, elle est très variable et peut parfois dépasser $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ au voisinage de sources de pollution industrielle, mais elle est généralement inférieure à $10 \text{ng}/\text{m}^3$. La fumée de tabac contient de l'arsenic inorganique et la consommation de 20 cigarettes par jour apporte environ $5 \mu\text{g}$.

L'arsenic inorganique contenu dans les sols peut être une importante source de contamination directe des jeunes enfants, du fait du port à la bouche des mains ou d'objets contaminés. La contamination directe des adultes est moins probable mais le sol peut également constituer une source d'exposition notable de cette partie de la population, quand il contamine des végétaux comestibles (salades, poireaux, etc.)

Les populations résidant sur des sols dont la concentration d'arsenic est élevée peuvent se contaminer, du fait de l'inhalation et/ou de l'ingestion des dérivés impliqués (par manu portage des poussières, consommation d'aliments produits sur le site). Le risque de contamination des individus (et celui d'effets sanitaires indésirables résultants) dépendent du comportement des individus, mais aussi de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité des formes de l'arsenic présentes dans les sols. Celles-ci dépendent principalement de la nature des espèces chimiques de l'arsenic impliquées, mais aussi des éléments associés (en particulier des concentrations d'aluminium et de fer)

Les dérivés inorganiques de l'arsenic ont une toxicité élevée. L'exposition répétée à de faibles doses peut être à l'origine de multiples effets sanitaires :

- cutanés : mélanodermie, hyperkératose palmo-plantaire, maladie de Bowen ;
- respiratoires : rhinite, pharyngite, laryngite, bronchopneumopathie chronique ;
- hépatospléniques : péliose, fibrose, cirrhose hépatiques, hypertension portale ;
- neurologiques : neuropathie périphérique, troubles mentaux organiques ;
- cardiovasculaires : phénomène de Raynaud, thrombo-angéite oblitérante des membres inférieurs, hypertension artérielle, troubles de la repolarisation et de la conduction cardiaques, maladies ischémiques cardiaques et cérébrales ;
- diabète ;
- augmentation des risques d'avortement et de mort in utero ;
- cancers de multiples localisations : carcinomes cutanés baso- et spinocellulaires, cancers broncho-pulmonaires, cancers de l'arbre urinaire, angiosarcomes hépatiques, carcinomes hépatocellulaires, cancer de la prostate.

Les relations dose-effet ou dose-réponse sont bien caractérisées pour les plus fréquents des effets sur la santé de l'arsenic inorganique et plusieurs agences sanitaires nationales et internationales ont proposé des valeurs toxicologiques de référence pour la prévention des effets sanitaires à seuil de dose et elles ont calculé des excès de risque unitaire pour les effets cancérogènes. A titre d'exemple, l'US-EPA propose une Reference dose (RfD) de 0,3 µg/kg/j pour la prévention des effets cutanés non cancérogènes de l'arsenic et selon cette agence, l'excès de risque unitaire correspondant à une exposition à 1 µg/kg/j vie entière, par voie orale, est de $1,5 \cdot 10^{-3}$; celui de cancer broncho-pulmonaire correspondant à une exposition par voie respiratoire à $1 \mu/m^3$, vie entière, est de $4,29 \cdot 10^{-3}$.

La surveillance biologique de l'exposition à l'arsenic inorganique est possible. Elle utilise principalement la somme des concentrations urinaires de l'arsenic inorganique (As_i) et de ses deux principaux métabolites,

l'acide monométhylarsonique (MMA) et l'acide diméthylarsinique (DMA). L'étude nationale nutrition santé (ENNS) a montré, en 2006-2007, que dans un échantillon représentatif de la population générale française adulte (18-74 ans), le 95^{ème} percentile de la distribution de la somme des concentrations (Asi + MMA + DMA) était de 8,9 µg/g créatinine. Les valeurs de cet indicateur biologique d'exposition correspondant à la RfD de l'Us-EPA pour les effets cutanés non cancérogènes est de 8,3 µg/g créatinine ; celle correspondant à un excès de risque de 1 pour 100 000 de cancer cutané pour une exposition vie entière serait de 0,17 µg/L

1.3 Enjeux

Les enjeux de ce travail est de déterminer s'il est possible de dépister les personnes souffrant d'une intoxication par l'arsenic (définition d'une population), mettre en œuvre un suivi avec recherche de complications et une prise en charge adaptée.

Annexe 2. Cadrage du thème de travail et des questions à traiter

2.1 Données disponibles (état des lieux documentaires)

Compte tenu de l'abondance de la littérature, il est proposé :

- Dans un premier temps, d'analyser les synthèses bibliographiques et les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR) déjà proposées (OMS/FAO, US-EPA, ATSDR, RIVM, OEHHA)
- Puis dans un second temps, de les compléter par l'analyse des publications postérieures à la dernière de ces publications.

2.2 Délimitation du thème

► Objectifs des recommandations

Il s'agira grâce à l'élaboration de ces recommandations :

- d'informer les professionnels sur les populations à dépister, les modalités de dépistage et de suivi de ces populations ;
- de proposer des recommandations sur la recherche de complications et sur la prise en charge de ces personnes.

► Questions traitées

Les questions traitées dans cette recommandation de bonne pratique sont les suivantes :

1 - Quelles sont les sources d'exposition de la population générale à l'arsenic inorganique ? Concernant les sols pollués par l'arsenic quels sont les déterminants de la bioaccessibilité et de la biodisponibilité de cet élément ?

2 - Quels sont les effets sur la santé de l'arsenic ? Parmi eux, lequel ou lesquels peut-on considérer comme l'effet ou les effets critiques ? Que connaît-on des relations dose-effet pour ces effets critiques ? Peut-on identifier une ou des populations plus particulièrement sensibles aux effets toxiques de l'arsenic, en particulier à ses effets critiques ? Quelles valeurs toxicologiques de référence retenir pour la protection de la population générale contre les effets cancérigènes et non-cancérigènes de l'arsenic

3 – Que sait-on de la toxicocinétique et du métabolisme de l'arsenic ? Quels sont les indicateurs biologiques disponibles de l'exposition à l'arsenic et/ou de sa dose interne ? Quelle(s) valeur(s) biologique(s) de référence retenir pour la protection de la population générale ? Des indicateurs d'effets précoces sont-ils identifiables et si oui, quels sont ceux qui pourraient être utiles au dépistage, à la prise en charge médicale ou à la surveillance des personnes qui ont une exposition environnementale avérée ou possible à l'arsenic ?

4 - Un dépistage d'une surexposition à l'arsenic est-elle recommandable pour les populations résidant sur des sites pollués ou potentiellement pollués par l'arsenic ou pour une partie d'entre elles ? Si oui, quelles devraient être la population ciblée par le dépistage et les modalités de ce dernier ?

5 - En cas de découverte d'une surexposition à l'arsenic, quelle devrait être la conduite à tenir, en fonction du niveau et de l'ancienneté de l'exposition ?

- ▶ Quelles complications rechercher et comment ?
- ▶ Quel traitement médical mettre en œuvre ?
- ▶ Quelles mesures préventives recommander ?
- ▶ Quelle surveillance médicale mettre en œuvre quels paramètres surveiller, à quel rythme et pendant combien de temps ?

2.3 Patients concernés par le thème

Les personnes concernées par ces recommandation sont celles qui ont une exposition environnementale à l'arsenic, en particulier celles qui résident sur un site pollué ou potentiellement pollué par l'arsenic inorganique.

2.4 Professionnels concernés par le thème

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble des professionnels de santé intervenant dans le dépistage, la prise en charge et le suivi des personnes résidant sur un site pollué ou potentiellement pollué par l'arsenic. Il s'agit principalement des médecins généralistes, des pédiatres, des médecins scolaires et médecins de PMI, médecins des centres de prévention et de soins, des médecins de santé publique et des personnels infirmiers impliqués dans la prise en charge ces personnes.

Annexe 3. Modalités de réalisation

3.1 Modalités de mise en œuvre

La HAS et la Société de toxicologie clinique sont les promoteurs de ce projet.

3.2 Méthode de travail envisagée

La méthodologie « recommandations pour la pratique clinique » avec groupe de lecture est retenue. Elle inclut :

- une analyse critique des données sélectionnées
- un groupe de travail
- un groupe de lecture

3.3 Composition des groupes

Groupe de travail (composition qualitative et quantitative) :

- Un chef de projet HAS
- Un chef de projet STC
- 4 médecins toxicologues (3 de toxicologie cliniques et 1 de toxicologie analytique)
- 2 professionnels intervenant dans le champ de la santé-environnement
- 1 médecin de santé publique
- 1 médecin généraliste
- 1 pédiatre
- 1 membre de l'ANSES
- 1 membre de Santé Publique France
- 2 représentants d'usagers

Groupe de lecture :

- 10 médecins toxicologues
- 10 médecins généralistes (dont au moins 5 exerçant sur ou à proximité d'un site pollué par l'arsenic)
- 10 pédiatres (dont au moins 5 exerçant dans des PMI et 5 exerçant sur ou à proximité d'un site pollué)
- 5 toxicologues analystes
- 10 médecins de santé publique (dont au moins 5 exerçant ou ayant exercé dans des ARS ou des Cire ayant eu à gérer des pollutions par l'arsenic)
- 5 infirmières (dont au moins 3 exerçant sur ou à proximité d'un site pollué),
- 5 maires ou conseiller municipaux de communes dans lesquelles un site pollué par l'arsenic a été identifié
- 5 représentants d'associations d'usagers

3.4 Liste des productions prévues

- Rapport d'élaboration
- Texte des recommandations

3.5 Plan de diffusion

Les documents seront mis en ligne sur le site internet de la HAS et de la STC

Communications dans des congrès de toxicologie, de pédiatrie, d'obstétrique...

Publications des recommandations dans des revues scientifiques des sociétés savantes participantes et sur leur site web s'il existe.

3.6 Calendrier prévisionnel

- Avis du Collège et de la STC sur la note de cadrage : avril 2018
- Revue de la littérature : avril à juin 2018
- Première réunion du groupe de travail : juillet 2018

- Deuxième réunion du groupe de travail octobre 2018
- Phase de lecture : novembre 2018
- Troisième réunion du groupe de travail : janvier 2018
- Avis de la commission: mars 2018
- Validation de la STC et du Collège de la HAS : avril 2019