



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Maisons-Alfort, le 17 avril 2009

Avis¹

de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments relatif à la teneur maximale en arsenic inorganique recommandée pour les algues laminaires et aux modalités de consommation de ces algues compte tenu de leur teneur élevée en iode

1- RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 5 janvier 2007 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à la teneur maximale en arsenic inorganique recommandée pour les algues laminaires et aux modalités de consommation de ces algues compte tenu de leur teneur élevée en iode.

2- CONTEXTE ET QUESTIONS POSEES

Suite à des notifications d'alertes (diffusées par le RASFF²) relatives à l'observation de fortes teneurs en arsenic et/ou en iode dans les algues séchées (Kombu : *Laminaria digitata*), il est demandé à l'Agence :

- 1) compte tenu du dépassement en As inorganique observé dans plus de 50 % des échantillons d'algues analysés (*concentrations supérieures à la teneur maximale en As minéral de 3 mg/kg de poids sec préconisée par le CSHPF en 1997*), de réexaminer la teneur maximale en arsenic minéral recommandée pour les laminaires destinées à l'alimentation humaine ;
- 2) compte tenu de la teneur élevée en iode, d'évaluer le risque de la consommation des laminaires en tant que légume, et d'examiner l'opportunité de maintenir les préconisations de consommation et de teneur maximale en iode (6g/kg de pois sec) formulées par l'Afssa en 2002 et qui ne seraient pas en pratique respectées.

Une revue des données toxicologiques de la littérature relatives à l'arsenic et à l'iode a donc été réalisée conjointement à : i) une analyse critique des Valeurs Toxicologiques de Référence utilisables pour évaluer le risque et établir des teneurs limites dans les algues et ii) à l'audition du Centre d'Evaluation et de Valorisation des Algues (CEVA) le 16 mai 2007.

Après consultation du Comité d'Experts Spécialisé « Nutrition humaine » réuni les 27 et 28 mars 2008, et du Comité d'Experts Spécialisé « Résidus et contaminants chimiques et physiques » réuni le 2 juillet 2008, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis ci-après.

3- TOXICITE DE L'ARSENIC SUITE A UNE EXPOSITION CHRONIQUE PAR VOIE ORALE

3-1 Introduction

L'arsenic est un métalloïde très largement répandu dans la croûte terrestre et présent dans plus de 245 minerais ; la concentration moyenne dans les sols est de l'ordre de 2 mg/kg. Il existe

¹ Cet avis intègre les modifications apportées par l'erratum du 20 juillet 2009, dans le 5^{ème} alinéa de la partie 7. « Conclusions et Recommandations », sur le niveau d'exposition moyen à l'Asi chez les enfants et chez l'adulte

² RASFF : Rapid Alert System for Food and Feed

sous différentes formes (organiques ou inorganiques) et sous quatre états de valence [(-3), (0), (+3) et (+5)]. La spéciation de l'arsenic détermine son comportement dans l'environnement, sa biodisponibilité et sa toxicité.

L'érosion des roches, le lessivage des sols, les réactions d'oxydo-réduction entraînent une redistribution de l'arsenic vers les compartiments aquatiques et atmosphériques. L'arsenic présent dans l'atmosphère provient de sources naturelles telles que l'activité volcanique ou de sources anthropiques telles que l'industrie de production de trioxyde d'arsenic ou la combustion de produits fossiles (charbons, pétroles, huiles) contenant des teneurs significatives d'arsenic. Les diverses utilisations industrielles du trioxyde d'arsenic et les anciennes utilisations agricoles de dérivés de l'arsenic contribuent à son accumulation dans l'environnement.

3.2 Données toxico cinétiques après exposition orale

3.2.1 Absorption

Arsenic inorganique (Asi) :

Chez l'animal et l'homme, les composés inorganiques (arséniates : AsV et arsénites : AsIII) sont rapidement absorbés après ingestion. La biodisponibilité de l'arsenic ingéré varie cependant en fonction des matrices alimentaires (cf. aliments, boissons) et de la solubilité des composés d'arsenic ingérés. Des taux d'absorption variant de 65 % à 90 % ont été observés avec l'eau de boisson ; par contre, la biodisponibilité de l'Asi présent dans les divers aliments reste mal connue (NRC, 1999).

Arsenic organique (Aso) :

Chez l'homme, l'absorption gastro-intestinale de l'acide monométhylarsinique (MMA)³, de l'acide diméthylarsinique (DMA)¹ et de l'arsénobétaine (principale forme d'arsenic organique retrouvée dans les crustacés et mollusques) est rapide (IPCS, 2001). Il n'existe néanmoins aucune donnée consolidée permettant de quantifier l'absorption chez l'homme.

3.2.2 Distribution

Arsenic inorganique (Asi) :

L'Asi ingéré passe dans le compartiment sanguin où il est fortement lié aux protéines plasmatiques et à l'hémoglobine, du fait de sa forte affinité pour les groupements sulfhydryles. Il est rapidement épuré du sang (demi-vie sanguine de l'ordre d'une heure).

L'Asi se distribue largement dans l'organisme notamment dans le foie, les reins, les poumons, les muscles, la peau, les phanères, les os. La rétention est maximale dans les cheveux et les ongles (0,02 à 1 mg/kg de poids sec), dans la peau et les poumons (0,01 à 1 mg/kg de poids sec).

Dans les tissus, l'arsenic est présent essentiellement sous forme inorganique et en plus faible proportion sous forme de DMA ; le MMA a été détecté dans le foie et le rein (NRC, 1999 ; IPCS, 2001)

Les dérivés inorganiques de l'arsenic franchissent la barrière placentaire chez l'animal et chez l'homme (NRC, 1999 ; IPCS, 2001).

Arsenic organique (Aso) :

L'Aso, comme l'Asi, est rapidement épuré du compartiment sanguin. L'arsénobétaine se distribue largement dans les tissus mous et est éliminée sous forme inchangée en 24 heures dans les urines.

Aucune donnée n'est disponible sur le passage potentiel à travers la barrière placentaire (IPCS, 2001).

3.2.3 Métabolisme

³ Le MMA et le DMA sont des produits du métabolisme de l'Arsenic inorganique chez l'homme

Arsenic inorganique (Asi) :

Chez de nombreuses espèces, le métabolisme de l'Asi est tributaire de la réduction de la forme pentavalente en forme trivalente, puis de méthylations oxydatives conduisant à la formation de composés organiques : le MMA et le DMA (Cohen *et al.*, 2006).

La méthylation s'effectue principalement au niveau du foie, bien que la plupart des organes aient la capacité de méthyler l'Asi. L'enzyme responsable de la méthylation chez l'homme n'est pas isolée, mais chez le rat une méthyltransférase a été identifiée, homologue de la CYT19 humaine (Lin *et al* 2002). Il existe cependant des différences (quantitatives et qualitatives) majeures du métabolisme de l'arsenic entre les espèces, certaines comme le chimpanzé ou le cobaye ne possédant qu'une très faible capacité de méthylation. A ce jour, aucun modèle animal ne permet d'étudier le métabolisme et la toxicité de l'Asi chez l'homme (Vahter M 2000, Vahter M *et al* 1995).

Arsenic organique (Aso) :

Les composés organiques de l'arsenic (le MMA et le DMA) sont peu transformés dans l'organisme (IPCS, 2001). Les composés de type arsénoribosides présents dans les organismes marins sont bio transformés en plus d'une douzaine de métabolites dont le DMA, le diméthylarsinoéthanol et le triméthylarsine oxyde (Francesconi *et al* 2002).

Les travaux récents sur le métabolisme du DMA chez l'animal (US EPA 2006, Cohen *et al* 2006) ont notamment montré que le DMA^V est réduit sous forme de DMA^{III}, dont la toxicité est très forte pour les cellules du tractus urinaire (tests *in vitro* : Stylbo *et al* 2000). Une augmentation dose dépendante de la quantité de DMA^{III} dans l'urine, secondaire à l'ingestion de DMA^V a été rapportée chez le rat (Cohen *et al.*, 2006). D'autres observations *in vitro* et *in vivo* (Cohen *et al* 2001, 2002) montrent que le DMA^{III} est nettement plus toxique que le DMA^V dans les lignées cellulaires humaines ou des rongeurs. Chez l'homme, il est probable que le DMA^V puisse aussi être transformé en DMA^{III} (Le *et al* 2000).

3.2.4 EliminationArsenic inorganique (Asi) :

L'élimination de l'Asi s'effectue principalement par voie urinaire sous forme de DMA (55-75 %), de MMA (10-20 %) et d'Asi (10-30 %), avec une demi-vie de l'ordre de quatre jours. La distribution des formes excrétées varie selon des facteurs génétiques (excrétion faible de MMA chez certains sujets, en rapport avec un polymorphisme de la méthyltransférase), de l'espèce chimique d'Asi absorbée, de l'exposition (aiguë ou chronique, faible ou élevée), de facteurs nutritionnels ou de pathologies. L'excrétion dans le lait est faible (IPCS, 2001).

Arsenic organique (Aso) :

Les composés organiques de l'arsenic (MMA et DMA) sont éliminés rapidement sous forme inchangée dans les urines (IPCS, 2001).

3. 3 Etudes toxicologiques chez l'animal et chez l'homme**3.3.1- Données expérimentales (in vitro et in vivo)**

Chez l'animal, les effets indésirables varient selon la forme et le degré d'oxydation de l'arsenic : on admet généralement que les dérivés inorganiques seraient plus toxiques que les dérivés organiques et que les dérivés de l'As III seraient plus toxiques que ceux de l'As V, au moins à forte dose. Des données récentes mettent toutefois en doute la validité de cette hypothèse (Petrick *et al.*, 2000, Stylbo *et al.* 2000).

3.3.1.1- Effets non cancérogènes

Selon les données de l'expérimentation animale, les organes cibles de l'administration répétée de composés arséniés sont le foie et le rein. Des effets ont été également observés sur la rate, le poids corporel et divers paramètres hématologiques et biochimiques. Des effets toxiques ont

été rapportés chez le rat et la souris pour des doses inférieures ou égales à 1,5 mg/kg p.c./jour, lorsque l'arsenic est administré dans l'eau de boisson⁴ (ralentissement de la croissance, diminution de la taille des portées et altérations histologiques du foie, des reins, de la rate et de la peau) (Byron *et al.*, 1967; Schroeder et Balassa, 1967 ; Schroeder et Mitchener, 1971 ; Ishinishi *et al.*, 1980).

3.3.1.2 Effets sur la reproduction et le développement

Dans une étude sur trois générations chez la souris, une légère réduction de la taille des portées et une modification du sex-ratio a été rapportée après administration de 1 mg d'arsénite de sodium /kg p.c. /j dans l'eau de boisson (Schroeder and Mitchener, 1971).

Des exencéphalies et des anomalies faciales ont été observées chez la souris et le hamster après administration de doses maternotoxiques d'arsénite (40-45 mg/kg chez la souris, 20-25 mg/kg chez le hamster) (Baxley *et al.*, 1981 ; Hood and Harrison, 1982).

De même, l'administration orale d'arsénite pendant la gestation chez la souris (7,5 à 48 mg/kg p.c.) et le lapin (0,19 à 3 mg/kg p.c.) entraîne des effets foetotoxiques (avortements spontanés, diminution du poids des fœtus) aux doses induisant une toxicité maternelle.

3.3.1.3 Mutagénicité et cancérogénicité expérimentale

○ Effets mutagènes

Les dérivés de l'arsenic inorganique et organique sont génotoxiques *in vivo et in vitro* (formation de micronoyaux, aberrations chromosomiques, échanges de chromatides sœurs) (Basu *et al.*, 2001).

Plusieurs études récentes (Soriano C *et al.*, 2007 ; Colognato R *et al.*, 2007 ; Klein *et al.*, 2007) suggèrent que les formes méthylées de l'arsenic (MMA et DMA) sont moins génotoxiques que les formes inorganiques et que d'une manière générale les formes trivalentes seraient plus génotoxiques que les formes pentavalentes.

○ Effets cancérigènes observés chez l'animal

Les effets cancérigènes de l'arsenic et de ses dérivés ont été testés chez le rat, la souris et le chien après exposition par la voie orale. Tantôt négatives ou positives, toutes ces anciennes études ont été menées dans des conditions expérimentales (choix du modèle, protocole, ...) inadéquates. Il est généralement admis qu'aucun modèle animal ne permet d'étudier le métabolisme et la toxicité de l'arsenic pour l'homme (Vahter M 2000, Vahter M *et al.* 1995).

Cependant, sur la base des données de cancérogénicité chez l'animal, le CIRC conclut en 2004 que les preuves sont :

- suffisantes pour l'acide diméthylarsinique (DMA) ;
- limitées pour l'arsénite de sodium, l'arséniat de calcium et le trioxyde d'arsenic ;
- inadéquates pour l'arséniat de sodium et le trisulfure d'arsenic. ;

○ Mécanismes ou mode d'action cancérigène

L'effet cancérigène pourrait résulter d'une **action génotoxique indirecte**, impliquant plusieurs mécanismes dont l'interaction avec les groupements sulfhydryles des protéines, la formation de radicaux libres, une déplétion en glutathion, l'inhibition de la réparation de l'ADN, ... ou encore une altération des profils de méthylation de l'ADN (Kitchin, 2001).

⁴ Dans l'eau, l'As est principalement sous forme d'Arsenic inorganique

3.3.2- Effets observés chez l'homme

De nombreuses études épidémiologiques menées chez des populations exposées à de l'eau de boisson provenant de puits contaminés par de l'As inorganique ont mis en évidence un rapport entre l'ingestion d'arsenic et l'apparition d'effets non cancérogènes ou cancérogènes.

3.3.2.1 Effets non cancérogènes

- L'exposition orale aiguë à de fortes doses (supérieures à 0,04 mg/kg pc/j) d'arsenic inorganique⁴ entraîne des troubles gastro-intestinaux non spécifiques (diarrhées décrites sous le terme de choléra arsénical, entraînant une déshydratation et des troubles hydro-électrolytiques sévères), hématologiques (anémie, leucopénie, coagulation intra vasculaire disséminée) et neurologiques (poly neuropathie périphérique avec parfois une dégénérescence axonale) (Feinglass, 1973 ; Wagner *et al.* 1979).

- L'atteinte de la peau, sous forme d'hyperkératoses associées à des hyper ou hypo pigmentations, été observée dans les populations résidant dans des régions (sud-ouest de Taiwan, nord du Chili ou Bangladesh) où les concentrations en As inorganique hydrique sont de l'ordre de plusieurs centaines de microgrammes par litre d'eau. Ces manifestations cutanées apparaissent d'autant plus précocement que l'exposition à l'arsenic est élevée (après six mois à trois ans d'ingestion de 0,04 mg/kg/j et après cinq à quinze ans d'ingestion de 0,01 mg/kg/j d'As hydrique). Elles constituent un indicateur sensible de l'exposition.

Des effets cardio-vasculaires sont associés à l'ingestion chronique de dérivés inorganiques de l'arsenic, principalement des troubles de la conduction cardiaque et des modifications de la repolarisation (Joye et al 1999). Les atteintes du système vasculaire ont été essentiellement relevées dans la région de Taïwan, où s'est développé de manière endémique la maladie des pieds noirs lors de l'ingestion d'une eau de boisson riche en arsenic, les doses étant de l'ordre de 0,014 à 0,065 mg As/kg/j (Albernathy et al 1989). Cette atteinte est caractérisée par une altération progressive de la circulation périphérique des membres inférieurs, avec des ulcérations, une coloration noire des téguments et une évolution vers la gangrène sèche (Chen et al 1988, Tseng 1989). Une telle affection n'est observée que dans la région de Taïwan. D'autres observations, au Chili par exemple, confirment l'atteinte du système vasculaire périphérique sous forme d'une augmentation de l'incidence de la maladie de Raynaud et de la cyanose des doigts et des orteils en lien avec l'apport d'arsenic inorganique dans l'eau de boisson. (Zaldivar et Guillier 1977).

Les liens entre exposition à l'arsenic et hypertension artérielle ont été peu étudiés et ne permettent pas de conclure de façon définitive (Chen et al 1985, Rahman et al 1999).

De nombreuses études rapportent la survenue de troubles hématologiques comme une anémie ou une leucopénie suite à l'ingestion de dérivés inorganiques de l'arsenic (Guha Mazunder 1992 ; Lerman et Green 1980).

Une corrélation entre l'exposition à l'arsenic et le diabète sucré est suggérée par plusieurs études (Lai et al 1994, Tsai et al 1999). Toutefois, même si une telle corrélation apparaît possible compte tenu des effets de l'arsenic sur la néoglucogénèse et le transport transmembranaire du glucose, les données publiées récemment (Navas-Acien *et al* 2006) ne démontrent aucun lien causal entre arsenic et diabète.

Une atteinte hépatique est rapportée lors de l'administration par voie orale de dérivés inorganiques de l'arsenic. Il s'agit essentiellement d'une hépatomégalie, parfois d'une fibrose portale (Cowlshaw et al 1979, Mazumder et al 1988)

La névrite périphérique sensitivomotrice reste une manifestation bien décrite dans les études épidémiologiques (Huang et al 1985, Franzblau et Lilis 1989).

- Des effets sur le développement (avortements spontanés, naissances prématurées, mortalité néonatale et périnatale) ont été décrits chez l'animal pour des doses induisant une forte toxicité maternelle ; de tels effets n'ont pas été rapportés par les enquêtes épidémiologiques dont les faiblesses méthodologiques ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.

3.3.2.2 Effets cancérigènes

L'arsenic et ses composés sont classés cancérigènes avérés chez l'homme par le CIRC (groupe 1) ; l'arsenic est en classe A pour l'US EPA (substance cancérigène pour l'homme 1998). Enfin, l'Union Européenne a classé en catégorie 1 le pentoxyde d'arsenic, le trioxyde d'arsenic et l'arséniat de plomb.

Des cancers de la peau, du poumon, du foie et de la vessie ont été observés chez des sujets exposés à de l'Asi par voie orale ou respiratoire (exposition professionnelle). De plus, les différentes études épidémiologiques menées depuis une 20^{aine} d'années sur les populations contaminées à Taiwan, au Chili ou en Argentine démontrent de manière convergente que les expositions de longue durée à l'arsenic présent dans l'eau de boisson entraînent une augmentation dose-dépendante de l'incidence des cancers de la vessie, du rein, de la peau, du poumon et dans une moindre mesure du foie, du côlon et de la prostate [Chen *et al.*, 1985, 1986 ; Wu *et al.*, 1989 ; Chen and Wang, 1990].

L'étude de Tseng *et al.* (1968 et 1977) incluait 40 421 personnes exposées à des concentrations en As hydrique très élevées (50% des prélèvements présentaient des concentrations en As hydrique comprises entre 400 et 700 µg/L) et 7 500 personnes non exposées (réf). Cette étude a montré une relation entre l'exposition à l'arsenic hydrique et la prévalence de cancer cutané dans les 3 classes d'âges considérées : 20-39, 40-59 et plus de 60 ans (relation exposition-risque faible pour des concentrations en arsenic < 300 µg/L, moyenne pour des concentrations en arsenic comprises entre 300 et 600 µg/L et forte pour des concentrations en arsenic > 600 µg/L). Aucun cancer cutané n'a été observé chez les témoins, exposés à des concentrations en As hydrique inférieures à 17 µg/L.

Concernant le risque de cancer du poumon et de la vessie, les études épidémiologiques ont mis en évidence une relation dose réponse pour des niveaux d'exposition élevés (> 50 µg /L).

Pour des niveaux d'exposition plus faibles (< 50 µg/L), les résultats sont contradictoires. Deux études sont en faveur d'une augmentation du risque de cancer de la vessie et du poumon avec une relation exposition-risque statistiquement significative (Chiou *et al.*, 2001 ; Ferreccio *et al.*, 2000) et trois autres montrent des résultats négatifs ou contradictoires (Bates *et al.*, 1995, Lewis *et al.* , 1999 et Kurttio *et al.* , 1999). Il est donc difficile de quantifier la relation dose-réponse pour des niveaux de concentrations en As dans l'eau < 50 µg/L.

Deux études récentes menées aux Etats Unis ont toutefois montré :

1. l'absence d'augmentation de la mortalité par cancer de la vessie attribuable à l'arsenic chez 2,5 millions d'hommes blancs (de 1950 à 1979) pour des expositions allant de 3 à 60 µg/L dans l'eau potable dans 26 États Nord américains, 82 % de la population de cette étude ayant été exposée à une gamme de concentration de 3-5 µg/L (Lamm *et al.*, 2004) ;
2. une étude similaire menée par l'US-EPA et l'Awwa Research fondation (2004) dans 11 états des Etats-Unis à partir de données collectées entre 1950 et 1999 a montré l'absence de lien entre les concentrations d'arsenic dans l'eau potable (les concentrations moyennes étaient de 10 µg/L ou plus) et l'incidence des cancers de la vessie ou du poumon ou la mortalité liée à ces cancers.

Dans chacune de ces études les auteurs signalent toutefois les limites de ces analyses de risques de cancer fondées sur les données de mortalité du cancer de la vessie, généralement non létales.

4. Arsenic et Valeurs toxicologiques de référence

Sur la base de l'ensemble des données disponibles chez l'animal et chez l'homme, les organismes internationaux proposent différentes valeurs toxicologiques de références (VTR) pour les effets non cancérogènes et cancérogènes.

4.1 VTR et effets non cancérogènes, retenus pour l'évaluation du risque

En ce qui concerne, les effets non cancérogènes cutanés (hyperpigmentation, kératose) avec possibles complications vasculaires:

- l'US-EPA propose une Rfd⁵ de 0,3 µg/kg pc/j (1993). Cette VTR prend en compte les deux sources principales d'exposition de la population générale à l'Asi : l'eau (destinée à la boisson et à la préparation des aliments) et les aliments. Cette valeur a été estimée en retenant les effets critiques (l'hyperpigmentation, la kératose et la maladie des pieds noirs) relevés dans deux études épidémiologiques (Tseng, 1977, Tseng *et al.*, 1968 in ATSDR 2000).

Sachant que la population ayant consommé une eau dont la concentration en arsenic était comprise entre 1 et 17 µg/L ne présentait aucun symptôme, l'Environmental Protection Agency américaine (US-EPA) a proposé un NOAEL⁶ de 9 µg/L (moyenne arithmétique des concentrations d'arsenic) pour une exposition chronique par l'eau de boisson. Afin de disposer d'un NOAEL qui rende compte de l'apport de l'arsenic aussi bien par l'eau de boisson que par la nourriture et des particularités « locales », l'US EPA a construit un scénario d'exposition en se référant aux données de la publication d'Abernathy *et al* 1989. La consommation d'eau a été estimée à 4,5 L/j pour un individu moyen de 55 kg et l'apport moyen journalier d'arsenic par l'alimentation (riz et patates douces) a été évalué à 0,002 mg. Le NOAEL ainsi calculé est donc de 0,0008 mg/kg/j (0,8 µg/kg/j). La VTR a été établie en appliquant un facteur de sécurité de 3 pour tenir compte du manque de données permettant d'exclure des effets de l'arsenic sur la reproduction et de l'incertitude liée à la variabilité de susceptibilité de la population.

- L'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) en 2000 a proposé un MRL⁷ de 0,3 µg /kg pc/j pour une exposition chronique par voie orale. Cette valeur a été établie à partir des mêmes études que celles retenues par l'US-EPA (Tseng, 1977, Tseng *et al.*, 1968 in ATSDR 2000), après application d'un facteur d'incertitude de 3 pour rendre compte de la variabilité intra-espèce.

L'ATSDR a donc procédé de la même manière que l'EPA, en précisant toutefois que le NOAEL de 0,8 µg /kg /j est de portée limitée, car la majorité de la population étudiée est âgée de moins de 20 ans, que l'incidence des lésions dermatologiques augmente avec l'âge et que les concentrations en arsenic mesurées dans l'eau ou estimées dans la nourriture sont sujettes à caution.

En effet, en ce qui concerne les apports par les aliments, une estimation basée sur les mesures d'aliments collectés à Taiwan entre 1993 et 1995, indique que la quantité d'arsenic ingérée par la nourriture est comprise entre 15 et 211 µg/j avec une moyenne de 61 µg/j (Schoof *et al* 1998), ce qui est nettement supérieur à l'apport moyen journalier retenu par l'US-EPA (cf. Abernathy *et al* 1989)

De telles données illustrent l'importance critique de la sélection du niveau d'exposition retenu pour le calcul de la VTR.

L'ensemble des études disponibles, permet de retenir de manière consensuelle une VTR de 0,3 µg Asi/kg/jour pour les effets non cancérogènes sur la base d'effets critiques clairement définis tels que l'hyper pigmentation cutanée, la kératose et la maladie des pieds noirs.

⁵ Rfd : "Reference Dose"

⁶ NOAEL : Dose sans effet néfaste observable "No Observed Adverse Effect Level"

⁷ MRL : "Maximal Risk Level"

4.2 VTR et effets cancérigènes, retenus pour l'évaluation du risque

Concernant les effets cancérigènes, l'US-EPA a établi en 1988 une VTR sur la base des données des études de Tseng *et al.* publiées en 1968 et 1977 portant sur 40421 sujets exposés et 7500 témoins. Pour établir cette VTR, l'US-EPA utilise un modèle mathématique multi-étape destiné à prédire la prévalence de cancer cutané en fonction de la dose d'Asi ingérée par l'eau de boisson et admet, en l'absence de connaissance précise des mécanismes d'action cancérigènes de l'Asi, l'existence d'une relation linéaire entre la dose d'Asi ingérée et le risque de cancer.

Cette VTR, a été exprimée sous la forme d'un Excès de Risque Unitaire (ERU) de $1,5 \cdot 10^{-3}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{j}$)-1, soit, pour une consommation d'eau de 2 L/j contenant 10 μg d'arsenic/L, l'estimation d'un niveau de risque associé de cancer cutané de $6 \cdot 10^{-4}$.

Dans son rapport de juin 2004⁸ l'Afssa précisait qu'un tel excès de risque de cancer est significatif, et qu'en conséquence, l'ingestion d'une eau présentant une concentration supérieure à 10 μg d'arsenic/L n'apparaît pas acceptable.

Pendant si l'on prend en considération le fait que :

1. les études de Tseng *et al.* sont anciennes et ont été conduites sur des populations susceptibles de présenter des spécificités en terme de prédisposition génétique et de carences nutritionnelles
2. l'analyse d'autres études (évoquées en 3.3.2.2) montrent que le niveau de risque associé de cancers de la vessie et du poumon dans la population américaine exposée à une eau contenant au maximum 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ d'arsenic a été estimé à respectivement, 12 et 18 pour 10 000 pour la population féminine et 23 et 14 pour 10 000 pour la population masculine, ,

l'intérêt et la pertinence à élaborer des valeurs limites d'arsenic dans les eaux de boisson basée sur le risque de cancer du poumon et de la vessie plutôt que sur l'apparition de cancers cutanés pourrait se poser.

A partir des études de Tseng *et al.* et d'un calcul conservateur (*cf. modèle d'extrapolation linéaire sans seuil*), l'EPA a estimé un Excès de Risque Unitaire de $1,5 \cdot 10^{-3}$. Sur la base de cette estimation et en admettant un niveau de risque de cancer cutané de $1 \cdot 10^{-4}$, on obtient une Dose Virtuellement Sure (DVS) de 0,05 μg Asi/kg p.c./jour.

4. 3 Autres VTR

- Le JECFA⁹ en 1983 a proposé une dose journalière maximale tolérable provisoire (DJMTP) de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ p.c./j qui a été confirmée en 1988 sous la forme d'une dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$. Pour établir cette DHTP, le JECFA a considéré que les symptômes spécifiques de l'exposition à l'arsenic (troubles cutanés) apparaissent pour une concentration dans l'eau supérieure à 1 mg/L (sans toutefois indiquer les études pivots retenues). Aucune toxicité n'est relevée pour une concentration de 0,1 mg/L, En retenant un apport journalier de 1,5 L par jour, le comité fixe donc à 0,15 mg d'Asi/jour, la dose au-delà de laquelle la toxicité peut se manifester. Considérant que l'apport alimentaire est négligeable par rapport à celui de l'eau de boisson et que le poids moyen d'un adulte est de 70 kg, la dose journalière admissible (DJA) est estimée à 2, 1 10^{-3} mg/kg/j. Un facteur d'incertitude de 2 est retenu pour tenir compte des limites des études épidémiologiques.

- L'institut néerlandais pour la santé publique et l'environnement (RIVM) a proposé en 2001 une DJA de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc/j pour une exposition orale chronique à l'arsenic, en soulignant l'existence d'un consensus pour admettre que l'action cancérigène de l'Asi repose sur un mécanisme d'action non génotoxique.

Pour établir le NOAEL, le RIVM s'est appuyé sur les propositions du JECFA (1983 et 1988) selon lesquelles les symptômes spécifiques de l'exposition à l'arsenic (troubles cutanés) apparaissent pour une concentration dans l'eau supérieure à 1 mg/L.

⁸ se référer à la fiche relative à l'arsenic du rapport Afssa de juin 2004 : « Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine »

⁹ Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

Sachant, comme cela avait déjà été indiqué dans un précédent rapport de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS)¹⁰ que la méthode de construction de la DHTP du JECFA est très succinctement décrite et que l'effet critique retenu n'est pas précisé cette VTR n'a pas été retenue dans la démarche d'évaluation du risque.

5. TOXICITE DE L'IODE ET LIMITE DE SECURITE

Dans son rapport de 2005 sur l'évaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits agroalimentaires, l'Afssa a retenu pour le sujet adulte la limite supérieure de sécurité de 600 µg/24 h proposée par le SCF (Scientific Committee on Food 2002). Cette limite a ensuite été calculée sur la base du rapport des surfaces corporelles calculées propres à chaque tranche d'âge (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Limites supérieures de sécurité d'apport total en iode (µg/24 h) du SCF (2002)

Age (ans)	SCF
1-3	200
4-6	250
7-10	300
11-14	450
15-17	500
> 18	600

A titre indicatif, la limite supérieure de sécurité d'apport total en iode est de 1100 µg/24 h aux Etats-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande, de 1000 µg/24 h selon l'OMS, ainsi que selon le comité d'experts WHO/FAO/IAEA (WHO 1996).

6. CARACTERISTIQUES DE L'EXPOSITION A L'ARSENIC ET A L'IODE DANS LA POPULATION GENERALE

6.1 Exposition à l'arsenic total et à l'arsenic inorganique¹¹

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.

Dans l'eau⁸, 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 également être présent en quantité non négligeable (jusqu'à 20 % de l'As total) en raison de l'activité microbienne. Les concentrations en As total 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.

Dans les laminaires, les résultats d'analyse fournis par le CEVA ainsi que les données de la littérature montrent que les concentrations en As total peuvent varier de 39 à 116 mg/kg de matière sèche et les concentrations en Asi de 0,1 à 3,6 mg/kg de matière sèche (soit des teneurs généralement inférieures à la limite maximale de 3 mg/kg de matière sèche proposée par le CSHPF).

A l'exception d'une étude menée spécifiquement sur une population végétarienne en 1997 et indiquant que la consommation moyenne d'algues (tous types d'algues confondus) peut varier de 2,5 à 70 g/jour, il n'existe aujourd'hui aucune donnée sur la consommation d'algues et plus spécifiquement d'algues laminaires en population générale. En l'absence de telles données, aucune estimation de la contribution des algues à l'apport total en arsenic n'est aujourd'hui réalisable.

¹⁰ Exposition chronique à l'arsenic hydrique et risques pour la santé : Bilan des données épidémiologiques, évaluation quantitative des risques sanitaires en Auvergne, InVS octobre 2002

¹¹ pour le rappel de la méthodologie d'analyse dans les aliments se référer à l'Annexe 1

Dans les aliments, l'As est présent sous forme organique et inorganique en proportion variable selon les aliments. Les aliments les plus riches en As total sont les produits de la mer. Les résultats de la première étude de l'alimentation totale (EAT) révèlent des teneurs moyennes de 2,237 µg As total/g poids frais dans les poissons et 1,93 µg/g dans les mollusques et crustacés (Leblanc *et al*, 2005).

Exposition à l'As total en France : en population générale et en considérant l'ensemble de l'alimentation hors laminaires (Leblanc *et al*, 2005), l'exposition à l'arsenic total a été estimée chez les adultes à 62 µg/j (P97,5 = 31 µg/kg pc/sem) et chez les enfants à 43 µg/j (P97,5 = 42 µg/kg pc/sem), avec une forte contribution des produits de la mer (58 % chez les adultes et 62 % chez les enfants) et des fruits (15 % chez les adultes et 17 % chez les enfants).

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 µg/j d'As total a été estimée.

Exposition à l'Asi : en France, l'apport d'Asi par les aliments a été évalué en considérant¹² que dans les viandes et les produits laitiers 75 % de l'arsenic présent était sous forme inorganique, 65 % dans les volailles et les céréales, 10 % dans les fruits et 5 % dans les légumes et les produits de la mer (OMS, 200, Leblanc *et al.*, 2005 et 2006). Pour les boissons il a été considéré que 100 % de l'arsenic était sous forme inorganique (US-EPA 2001).

Il a ainsi été estimé que, pour les adultes, 10,5 µg d'Asi étaient apportés quotidiennement par les aliments et l'eau de boisson et 9 µg d'Asi pour les enfants (pour plus de détails, se référer à l'Annexe 2).

6.2 Exposition à l'iode en fonction de l'âge et du sexe (Source : Afssa, 2005)

Deux études françaises de consommation alimentaire ont permis d'évaluer les apports alimentaires en iode :

- l'enquête de consommation alimentaire INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) (1991)
- l'enquête INCA (Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires) (1998-1999).

Dans l'enquête de consommation alimentaire INSEE les apports en iode des adultes âgés entre 25 et 60 ans ont été estimés à 109 et 89 µg/24 h respectivement chez les hommes et les femmes, soit 72,6 % et 59,3 % de l'apport nutritionnel conseillé¹³ (ANC). Chez les sujets de plus de 60 ans, ces apports sont de 80 et 68 µg/24 h respectivement chez les hommes et les femmes, soit 53,3 % et 45,3 % de l'ANC¹³.

Dans l'enquête INCA portant sur les consommations alimentaires individuelles des adultes et des enfants en France (Volatier 2000), les moyennes (± écart-type) des apports alimentaires en iode et leur distribution (médiane, 25^e et 75^e percentiles) sont présentées séparément pour les enfants, les hommes et les femmes (Tableau 6). Ce même tableau 6 montre le pourcentage de sujets, selon les tranches d'âge, dépassant les limites de sécurité.

¹² Le pourcentage d'Asi dans les aliments est basé sur les estimations de l'OMS, les résultats de l'étude EAT et de l'étude CALIPSO (Etude des consommations alimentaires de produits de la mer, 2006)

¹³ ANC : Apport Nutritionnel Conseillé = 150 µg Iode/24 pour les adultes

Tableau 6. Apport quotidien en iode (moyenne, écart-type [E.T.], médiane) selon le sexe et l'âge (sel iodé à 12,5 µg/g inclus) et pourcentages de sujets dépassant les limites supérieures de sécurité (LSS) – (Afssa, 2005)

Age (ans)	n	Iode (µg/24 h)					
		moyenne	E.T.	25 ^e	médiane	75 ^e	% > LSS
Enfants							
3	85	131,5	59,4	105,7	121,7	142,1	5,9
4-6	256	126,6	34,0	106,3	125,8	147,5	1,2
7-9	252	131,4	37,9	106,0	130,4	153,5	0,4
Hommes							
10-14	216	143,0	51,9	108,7	132,4	173,7	0,0
15-19	71	142,0	44,8	109,3	139,1	176,8	0,0
20-34	160	157,0	48,4	121,3	149,3	187,6	0,0
35-44	146	146,1	44,0	111,5	143,1	172,4	0,0
45-59	142	152,6	54,0	118,8	140,5	171,7	0,0
60-69	91	146,8	47,5	113,1	144,2	173,4	0,0
> 70	62	132,7	44,4	104,5	126,7	155,0	0,0
Femmes							
10-14	209	126,6	42,0	100,1	123,9	148,2	0,0
15-19	85	126,0	44,5	98,1	127,0	151,0	0,0
20-34	209	132,3	43,4	100,7	125,2	155,1	0,0
35-44	136	136,0	48,7	109,3	127,0	149,8	0,0
45-59	171	127,8	41,2	98,3	123,5	148,3	0,0
60-69	83	126,7	42,7	93,9	122,8	149,0	0,0
> 70	84	124,0	45,0	94,5	110,0	148,1	0,0

Ces données montrent que la population française adulte est à risque de déficience légère en iode, les femmes étant plus exposées que les hommes.

Chez les enfants, la couverture des besoins est satisfaite dans toutes les tranches d'âge, mais il existe un risque de dépassement de la limite de sécurité chez les jeunes enfants.

6.3 Impact de la consommation de laminaires sur l'exposition à l'iode et à l'arsenic

6.3.1 Impact de la consommation de laminaires sur les apports en Asi

Les teneurs maximales en Asi dans les laminaires ont été proposées en France par le CSHPF (CSHPF, 1997) à 3 mg/kg de poids sec.

En 2002, en réponse à une saisine concernant la teneur en iode acceptable dans les algues alimentaires, l'Afssa a proposé de maintenir un étiquetage spécifique des algues laminaires (*Laminaria digitata* et *Laminaria saccharina*) indiquant que leur consommation ne dépasse pas 30 mg/j chez les adultes et 15 mg/j chez les enfants de moins de 4 ans, et se fasse exclusivement sous forme de condiments (Afssa, 2002).

En considérant d'une part ces recommandations de consommation et d'autre part la teneur maximale en Asi proposée par le CSHPF pour ces algues, l'apport en Asi par les laminaires serait de 0,09 µg/j chez les adultes et 0,045 µg/j chez les enfants. D'après ces hypothèses, les algues laminaires consommées sous forme de condiments ne constituent donc pas un contributeur majoritaire à l'exposition à l'Asi (<1 %).

Toutefois, compte tenu des informations rapportées par la DGCCRF sur la consommation possibles de laminaires sous la forme de légumes, l'impact de la consommation de ces algues sur l'apport en Asi doit être reconsidéré dans le cas de la consommation d'algues fraîches ou sèches sous la forme de bouillons ou de soupes ou sous la forme d'extrait dans des compléments alimentaires.

6.3.2 Impact de la consommation de laminaires sur les apports en iode

Les teneurs maximales en iode dans les algues ont été proposées en France par le CSHPF (CSHPF, 1999) à 5000 mg/kg de poids sec pour les espèces autorisées en alimentation humaine, à l'exception des laminaires, pour lesquelles une teneur de 6000 mg/kg de poids sec est tolérée. Cette exception était justifiée par les concentrations supérieures en iode observées dans les laminaires, par rapport à celles observées dans les autres espèces.

En considérant d'une part les recommandations de consommation proposés en 2002 (Afssa, 2002), soit 15 mg/j chez l'enfant et 30 mg/j chez l'adulte, sous forme de condiment, et d'autre part la concentration maximale en iode tolérée dans les laminaires (CSHPF, 1999), l'exposition correspondante serait :

- pour un adulte : $30 \text{ mg/j} \times 6000 \text{ mg Iode/mg} = 180 \text{ } \mu\text{g/j}$ (l'ANC en iode pour cette population est de 150 $\mu\text{g/j}$) ;
- pour un enfant : $15 \text{ mg/j} \times 6000 \text{ mg Iode} = 90 \text{ } \mu\text{g/j}$ (l'ANC en iode pour cette population est de 80 $\mu\text{g/j}$).

L'évaluation de l'apport quotidien en iode réalisée par l'Afssa en 2005 (cf. Tableau 6), montrent que l'apport quotidien moyen en iode (hors consommation d'algues) est d'environ 130 μg chez les enfants et de 150 μg chez l'homme adulte. L'apport additionnel d'iode lié à la consommation de laminaires sous forme de condiments conduit donc dans ces conditions à un dépassement des ANC en iode chez l'adulte et également à augmenter le risque de dépassement des limites de sécurité chez les jeunes enfants (200-300 μg /24 h pour les enfants de 1 à 10 ans).¹⁴

Selon les données transmises par la DGCCRF dans le cadre de la présente saisine, il semble que les laminaires soient par ailleurs aussi consommées sous la forme de légumes, frais ou séchés. Aucune précision quant aux niveaux et habitudes de consommation n'est toutefois disponible en France. Il est seulement précisé que les conditionnements proposés pour les algues séchées sont généralement des sachets de 25 à 200 g, ce qui constitue un apport 800 à 3000 fois supérieur à la quantité journalière proposée en 2002. De plus, la teneur en iode dans ces algues est extrêmement variable et peut s'élever jusqu'à 8500 mg/kg de poids sec.

6.3.3 Impact des procédés technologiques sur les concentrations en iode des produits issus de la transformation d'algues laminaires

D'après des données transmises par le CEVA, l'impact des procédés de transformation agroalimentaire des algues sur leur teneur en iode ainsi que sur sa biodisponibilité est aujourd'hui documenté.

Le séchage des laminaires à 60°C après un lavage à l'eau douce conduit à une réduction de la teneur en iode de l'ordre de 27 % (Ofimer, 2000). Les effets du séchage sur la réduction de la teneur en iode sont confirmés par une étude menée sur des algues séchées au soleil ou récoltées fraîches (Teas *et al.* 2004). La teneur moyenne en iode des algues préfanées sur dune (*Laminaria pallida*) est de 514 mg/kg tandis que les jeunes pousses fraîches présentent des concentrations s'élevant jusqu'à 6570 mg/kg.

Au Japon, ces pratiques de dé-iodation (préfanage sur dune puis lavage) sont traditionnellement utilisées. Ainsi, le produit commercialisé sous la dénomination Kombu (laminaires séchées coupées en lanières) contient en moyenne 2500 mg/kg d'iode (Nisizawa *et al.* 1987).

Le blanchiment conduit à une réduction de la teneur en iode de 22 % et 41 % pour *Laminaria saccharina* et *Laminaria digitata* respectivement.

Le salage de l'algue conduit également à une baisse de la teneur en iode : de 33 % à 41 % en fonction du ratio algues/sel.

¹⁴ Il peut également être indiqué que l'Afssa a estimé que l'utilisation d'algues laminaires (consommées fraîches, sèches, ou en extrait dans des compléments alimentaires) n'est pas pertinente dans le cadre de la correction de la carence modérée en iode, observée en France dans la population adulte. Cf. Avis de l'Afssa du 16 mai 2008 relatif à la demande d'évaluation d'un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires

Des études menées au CEVA montrent que l'application des différents procédés de fabrication peut conduire à des teneurs en iode de l'ordre de 1000 mg/kg de matière sèche. Les utilisations de l'iode par l'algue, dans le cadre de processus de défense, expliquent qu'une partie seulement de ce composé est labile et peut être éliminé par les traitements technologiques.

Considérant :

que les teneurs en iode de la matière première peuvent ne pas refléter celles des algues transformées, telles que consommées et que certains procédés de transformation tels que le lavage, l'appertisation, le saumurage et la cuisson, peuvent en effet diminuer significativement la concentration en iode des algues,

l'Afssa propose qu'un seuil maximal de 2000 mg d'iode par kg de matière sèche soit retenu, quelle que soit l'espèce d'algue alimentaire considérée.

7. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Pour ce qui concerne l'arsenic

Considérant que les données toxicologiques et en particulier cancérologiques aujourd'hui disponibles sur l'arsenic et ses dérivés inorganiques (Asi) montrent que :

- en se basant sur l'Excès de Risque Unitaire proposé par l'EPA (*calcul conservateur basé sur un modèle d'extrapolation linéaire sans seuil*) et en considérant un niveau de risque de cancer cutané de 1.10^{-4} , la dose virtuellement sûre (DVS) est de 0,05 µg Asi/kg p.c/jour ,
- l'arsenic et ses dérivés inorganiques n'agissent pas selon un mécanisme d'action direct sur l'ADN,
- les études épidémiologiques menées dans la région de Taiwan n'ont pas mis en évidence d'excès de risque de cancer cutané dans les populations de référence exposées à 0,5 µg Asi/kg pc/jour par l'eau de boisson,
- les études épidémiologiques récentes effectuées aux États-Unis n'ont pas mis en évidence d'excès de risque de cancer du poumon ou de la vessie dans les populations exposées à 0,3µg Asi /kg pc/jour par l'eau de boisson,
- en France, le niveau d'exposition moyen à l'Asi est estimé à 9 µg/jour chez les enfants (soit 0,30 µg/kg p.c/jour pour un enfant de 30 kg) et à 10,5 µg/jour chez l'adulte (soit 0,15 µg/kg pc/jour pour un adulte de 70 kg),

l'Afssa estime que :

- l'apport moyen journalier en Asi à travers l'ensemble de l'alimentation est très nettement supérieur à la DVS de 0,05 µg Asi/kg pc/jour dérivée de l'EPA,
- l'apport d'Asi par les algues laminaires, consommées sous la forme de condiments, apparaît négligeable par rapport à la contribution estimée des autres vecteurs plus courants de l'alimentation,
- dans le cas d'une consommation de ces algues sous la forme de légumes, la contribution à l'apport estimé en As total et en Asi nécessiterait d'être reconsidéré sur la base de données précises de consommations alimentaires.

En conséquence, l'Afssa considère que, dans l'attente d'informations plus précises sur la consommation alimentaires d'algues, la teneur maximale d'Asi dans les laminaires fixée à 3 mg/kg de poids sec (cf. Recommandations CSHPF du 14 octobre 1997) peut être conservée

mais en aucun cas dépassée, et recommande qu'un suivi de l'évolution des connaissances soit mené sur les effets à faibles doses de l'Asi et sur la toxicité de l'Aso notamment quant à son potentiel effet génotoxique et cancérigène.

Pour ce qui concerne l'iode

L'Afssa considère que :

- la contribution des algues laminaires (consommées uniquement sous forme de condiments) aux apports totaux en iode de la population générale pourrait être non négligeable voire supérieure au premier contributeur qui est le lait, et ainsi augmenter les risques de dépassement des limites de sécurité chez les jeunes enfants ;
- d'un point de vue nutritionnel, la consommation d'algues laminaires (consommées fraîches, sèches, ou en extrait dans des compléments alimentaires) n'est pas pertinente dans le cadre de la correction de l'insuffisance légère en iode, observée en France chez les adultes, compte tenu : i) de l'extrême variabilité des concentrations en iode dans ces algues et du caractère très ponctuel de leurs consommation ; ii) de la diversification des formes sous lesquelles ces algues peuvent être consommées en France ;
- les procédés technologiques de transformation des algues permettent de réduire les teneurs en iode à 2000 mg Iode /kg de matière sèche, quelle que soit l'espèce d'algue alimentaire considérée,

En conséquence, l'Afssa estime que les préconisations de consommation de laminaires sous forme de condiments établies en 2002 avec l'hypothèse d'une teneur maximale en iode de 6g/kg de poids sec ne peuvent être maintenues, et recommande qu'un seuil maximal de 2000 mg d'iode par kg de matière sèche soit retenu pour toutes les espèces d'algue alimentaire,

Par ailleurs, pour ce qui concerne l'iode et l'arsenic

L'afssa recommande que des données sur les usages d'algues en agroalimentaire soient collectées afin de mieux estimer les apports en iode et en arsenic de la population française liés à ces consommations d'algues et permettre le cas échéant, de nouvelles recommandations de consommation d'algues.

8. PRINCIPALES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abernathy C.O., Marcus W. and Chen C (1989) Report on Arsenic (As) work group meetings. Memo from Co Abernathy et al to Peter Cook and Peter Preuss US EPA 23/02/1989.

Afssa (2002) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur la teneur en iode acceptable pour les algues alimentaires faisant suite à un message d'alerte émanant des autorités allemandes concernant le retrait du marché d'algues séchées d'origine chinoise et contenant 4988 et 5655 mg d'iode par kg de poids sec, saisine 2002-SA-0144.

Afssa (2005) Evaluation de l'impact nutritionnel de l'introduction de composés iodés dans les produits alimentaires, Mars 2005.

Afssa (2008) Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'évaluation d'un projet d'arrêt relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for arsenic (update), US Department of Health and Human Services : Atlanta, 2000 : 1-429.

Arsenic, inorganic. IRIS/US EPA <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0278.htm>

Basu A., Mahata J., Gupta S. and Giri A.K. Genetic toxicology of a paradoxical human carcinogen, arsenic: a review. *Mut. Rev.*, 2001, 488, 171-194.

- 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.
- Byron WR, Bierbower GW, Brouwer JB, Hansen WH. Pathologic changes in rats and dogs from two-year feeding of sodium arsenite or sodium arsenate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1967 Jan;10(1):132-47.
- Santé Canada, mai 2006 : Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada.
- 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.
- 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.
- Chen C.J., Kuo T.L., Wu M.M. Arsenic and cancers. *Lancet* 1988 ; 1 : 414-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cohen SM, Arnold LL - Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment. *Crit Rev Toxicol.* 2006 Feb; 36 (2): 99-133.
- Cohen SM, Boobis AR, Bette Meek ME, Preston RJ, McGregor DB - 4-Aminobiphenyl and DNA reactivity: case study within the context of the 2006 IPCS human relevance framework for analysis of a cancer mode of action for humans. *Crit. Rev. Toxicol.* Nov-Dec; 2006; 36 (10): 803-19.
- Cohen SM, Arnold LL, Eldan M, Lewis AS, Beck BD. Methylated arsenicals: the implications of metabolism and carcinogenicity studies in rodents to human risk assessment. *Crit Rev Toxicol.* 2006 Feb;36(2):99-133.
- Cohen SM, Yamamoto S, Cano M, Arnold LL. Urothelial cytotoxicity and regeneration induced by dimethylarsinic acid in rats. *Toxicol Sci.* 2001 Jan;59(1):68-74.
- Cohen SM, Arnold LL, Uzvolgyi E, Cano M, St John M, Yamamoto S, Lu X, Le XC. Possible role of dimethylarsinous acid in dimethylarsinic acid-induced urothelial toxicity and regeneration in the rat. *Chem Res Toxicol.* 2002 Sep;15(9):1150-7
- Cognato R, Coppède F, Ponti J, Sabbioni E, Migliore L.(2007) Genotoxicity induced by arsenic compounds in peripheral human lymphocytes analysed by cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutagenesis.* Jul;22(4):255-61.
- FAO/WHO (1983) - Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. World Health Organisation, International Programme on chemical Safety. Who Food Additives Series, 1983, n°18.
- FAO/WHO (1988) - Arsenic. FAO/WHO - Expert committee on food additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Who Food Additives Series, 1988, n°24.
- Feinglass, E.J. Arsenic intoxication from well water in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288 : 828.
- Ferreccio C., Gonzalez C., Milosavljevic V., Marshall G., Sancha A.M., Smith A.H. Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 673-9.
- Francesconi K.A., Tanggaard R., McKenzie C.J., and Goessler W., Arsenic Metabolites in Human Urine after Ingestion of an Arsenosugar - *Clinical Chemistry* 2002 48:192-101
- Hayakawa T, Kobahashi Y, Cui X - A new metabolic pathway of arsenite: Arsenic-gluthione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19. *Arch Toxicol.* 2005; 79: 183-91.
- Ishinishi N, Tomita M, Hisanaga A Study on chronic toxicity of arsenic trioxide in rats with special reference to the liver damages. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1980 Jan;71(1):27-40
- IARC (1987) - IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Suppl 7. Overall evaluations of carcinogenicity: Updating of IARC monographs volumes 1-42. World health Organization, International Agency for Research on Cancer. 29-33, 57.
- INERIS. Choix des valeurs toxicologiques de références-Arsenic-B.Doornaert

Rapport d'étude du 18/12/2006 N°INERIS-DRC-06-66670/ETSC/BDo-06DR082.doc Programme EAT-DRC-26

International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 224. Arsenic and arsenic compounds (second edition). World Health Organization : Geneva, 2001 : 1-521.

Institut national de veille sanitaire. Exposition à l'arsenic hydrique et risque pour la santé : bilan des données épidémiologiques – évaluation quantitative des risques sanitaires en Auvergne, octobre 2002.

Jahreis G., Hausmann W., Kiessling G., Franke G., Leierer M. Bioavailability of iodine from normal diets rich in dairy products – results of balance studies in women. *Experimental and Clinical Endocrinology and diabetes* 2001 109:163-167.

Kitchin, K.T. Recent advances in arsenic carcinogenesis: Modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2001, 172 : 249-261.

Klein C., Leszczynska J., Hickey C., Rossman T (2007) Further evidence against a direct genotoxic mode of action for arsenic-induced cancer *Toxicology and Applied Pharmacology* 2007, 222: 289-297

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.

Lamm, S., Engel, A., Kruse, M., Feinleib, M., Byrd, D., Lai, S. et Wilson, R. Arsenic in drinking water and bladder cancer mortality in the United States: an analysis based on 133 US counties and 30 years of observation. *J. Occup. Environ. Med.*, 2004, 46(3): 298-306.

Leblanc JC, Guérin T, Noël L, Calamassi-Tran G, Volatier JL, Verger P. Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French Total Diet Study. *Food Additives and Contaminants*. 2005, 22(7): 624-641.

Leblanc JC, coordonnateur. Calipso : Etude des consommations alimentaires de produits de la mer et imprégnation aux éléments traces, polluants et oméga 3. 2006.

X. Chris Le Mingsheng Ma., Xiufen Lu, William R. Cullen H. Vasken Aposhian, and Baoshan Zheng Determination of Monomethylarsonous Acid, a Key Arsenic Methylation Intermediate, in Human Urine *Environmental Health Perspectives* • VOLUME 108 | NUMBER 11 | November 2000

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.

Nemec, M.D., Holson, J.F., Farr, C.H. et Hood, R.D. (1998) Developmental toxicity assessment of arsenic acid in mice and rabbits. *Reprod. Toxicol.*, 12 : 647-658 [cité dans OMS, 2003].

Nesnow, S.,Roop,B.C.et al. (2002). DNA damage induced by methylated trivalent arsenicals is mediated by reactive oxygen species. *Chem.Res.Toxicol.*15:1627-1634

Nisizawa K, Noda H, Kikuchi R, Watanabe T (1987) The main seaweed foods in Japan. *Hydrobiologia*, 151/152 : 5-29.

National Research Council. Arsenic in drinking water. National Academy Press : Washington DC, 1999.

OFIMER (2000) Rapport "Evolution de la réglementation actuelle de *Laminaria digitata* et *Laminaria saccharina*" convention 003/00/C

Petrack JS, Ayala-Fierro F, Cullen WR, Carter DE, Aposhian HV. Monomethylarsonous Acid (MMA III) is more Toxic than Arsenite in Chang Human Hepatocytes. 2000 ; 163 : 203-207.

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.

Shan Lin, Qing Shi, F. Brent Nix, Miroslav Styblo, Melinda A. Beck, Karen M. Herbin-Davis[†], Larry L. Hall, Josef B. Simeonsson, and David J. Thomas^{††} A Novel S-Adenosyl-L-methionine:Artenic(III) Methyltransferase from Rat Liver Cytosol. *J. Biol. Chem.*, Vol. 277, Issue 13, 10795-10803, March 29, 2002

SCF (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine, expressed on 26 September 2002.

Schoof R.A., Yost L.J., Crecelius E., Irgolic K., Goessler W., Guo H.R., Greene H., (1998) Dietary arsenic intake in Taiwanese districts with elevated arsenic in drinking water. *Human and Ecological Risk Assessment* 4 (1): 117-135

Schroeder HA, Balassa JJ. Arsenic, germanium, tin and vanadium in mice: effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutr.* 1967 Jun;92(2):245-52.

Schroeder HA, Mitchener M. Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch Environ Health.* 1971 Aug;23(2):102-6

- Soriano, C., Creus, A., Marcos, R.(2007) Gene-mutation induction by arsenic compounds in the mouse lymphoma assay. *Mutat. Res.*, 1;634(1-2):40-50.
- Styblo, M., Del Razo, L.M., Vega, L., Germolec, D.R., LeCluyse, E.L., Hamilton, G.A., Reed, W., Wang, C., Cullen, W.R. et Thomas, D.J. (2000) Comparative toxicity of trivalent and pentavalent inorganic and methylated arsenicals in rat and human cells. *Arch. Toxicol.*, 74(6) : 289-299.
- Teas J, Pino S, Critchley A, Braverman L (2004) Variability in iodine content in common commercially available edible seaweeds, *Thyroid*, 14(10)
- Tseng WP. Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 1977 ; 19 : 109-19.
- Tseng W.P., (1977) Effects and dose response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect* 19: 109-119
- Tseng W.P., Chu H.M., How S.W., Fong J.M., Lin C.S., Yeh S., (1968) Prévalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in taiwan. *J Natl Cancer Inst* 40 (3) : 453-463
- US EPA (IRIS) (1993) - Arsenic - Reference dose for chronic oral exposure (RfD), <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst/>
- U.S. EPA et Awwa Research Foundation (2004) Cancer risks associated with elevated levels of drinking water arsenic exposure. Awwa Research Foundation, Denver, CO.
- Vahter M., Couch R., Nemell B., Nilsson R., Lack of methylation of inorganic arsenic in the chimpanzee. *Toxicology and Applied Pharmacology* (1995) 133: 262-267
- Vahter M. Genetic polymorphism in the biotransformation of inorganic arsenic and its role in toxicity - *Toxicology Letters* 112–113 (2000) 209–217
- Vahter M., (2002) Mechanisms of arsenic biotransformation *Toxicology* 211 : 181-182
- Volatier JL., (2000) Enquête INCA (enquête individuelle et nationale sur consommations alimentaires, Coll. AFSSA).
- Wagner, S.L., Maliner, J.S., Morton, W.E. et Braman, R.S. (1979) Skin cancer and arsenical intoxication from well water. *Arch. Dermatol.*, 115 : 1205.
- Wever R., Tromp Mgm, Krenn Be, Marjani A. Van Tol M. (1991), Brominating activity of the seaweed *Ascophyllum nodosum* : impact on the biosphere. *Environ. Sci. Technol* 25 : 446-449
- 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.

9. MOTS CLES

Algue, Laminaire, Arsenic, Iode, Valeur Toxicologique de Référence

La Directrice générale de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Pascale BRIAND

Annexe 1

Dosage de l'arsenic dans les aliments

Il n'existe à ce jour qu'une seule méthode qui a fait l'objet d'une normalisation (aux USA et au Japon) pour l'alimentation humaine. Il s'agit de la méthode décrite dans le Food Chemical Codex américain (III), qui figure toujours actuellement dans la version V du FCC. Cette méthode est utilisée depuis de nombreuses années par le Japon, pays où la consommation d'algues alimentaires est l'une des plus importantes au monde.

Lors de la mise en place des recommandations françaises sur les algues alimentaires en 1989, le CHSPF, a retenu le protocole du FCC pour le dosage de l'arsenic minéral dans les algues.

Techniquement cette méthode se décompose en deux étapes : la première consiste à extraire la partie minérale de l'arsenic contenue dans l'échantillon par distillation en présence de FeCl_2 et d' HCl . Les formes As^{V} de l'arsenic minéral sont réduites en As^{III} qui combinées aux As^{III} déjà présentes forment des AsCl_3 volatils entraînés dans la phase gazeuse de la distillation. Le distillat est récupéré et traité par un mélange réducteur à base de SnCl_2 et de KI en milieu acide afin de former l'arsine AsH_3 volatile qui réagit avec un mélange de diéthylthiocarbamate d'argent / pyridine pour former un complexe coloré. L'absorbance du complexe à 525 nm comparée à celles d'étalons permet le dosage quantitatif de l'arsenic présent dans l'échantillon. Rappelons toutefois que si la méthode décrite dans le Food Chemical Codex pour le dosage de l'arsenic minéral est une norme aux USA et au Japon, il n'existe ni en France ni en Europe de méthode normalisée. Une avancée dans ce sens vient cependant d'être réalisée par la publication au JO (N.151) de juillet 2006 d'un avant-projet de norme intitulé « Produits alimentaires - Dosage des éléments traces – Dosage de l'arsenic inorganique dans les algues marines par spectrométrie par absorption atomique par génération d'hydrures (SAAGH) » prEN-15517.

Ce projet de normalisation est pour l'instant dans un stade probatoire dans l'attente de la validation de la méthode par les différentes agences nationales (comparaison des résultats obtenus avec la nouvelle méthode et ceux générés par la méthode du Food Chemical Codex).

Cette nouvelle méthodologie d'analyse est basée sur une extraction acide douce par HCl 0.07M, à 37°C, suivie d'une mise en contact –toujours en milieu acide - avec différents réducteurs (iodure puis borohydrure) pour générer en final du gaz AsH_3 dosé par spectrométrie d'absorption atomique.

Selon les auteurs, les conditions d'extraction et d'analyse préconisée amènent à quantifier sans distinction les formes inorganiques As , As^{V} et As^{III} et les formes organiques acide monométhylarsinique et acide diméthylarsinique.

Les composés organiques non toxiques de l'arsenic tels que l'arsénobétaïne, l'arsénocholine et les sucres arséniés ne réagissent pas pour former des hydrures volatils et ne sont donc pas quantifiés.

Annexe 2

VECTEURS D'EXPOSITION A L'ARSENIC TOTAL ET A L'ARSENIC INORGANIQUE

Tableau 1 : Contribution des différents vecteurs à l'arsenic (total et minéral) chez les adultes (µg/j)

	As tot, moy	As tot, P95	As tot, % expo	As inorg, moy	As inorg, P95
Pain, biscottes	0,80	1,99	1,28	0,52	1,30
Céréales pdj	0,01	0,11	0,02	0,01	0,07
Pâtes	0,09	0,25	0,14	0,06	0,16
Riz et semoule	0,08	0,26	0,12	0,05	0,17
Autres céréales	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
Viennoiseries	0,05	0,22	0,08	0,03	0,14
Biscuits	0,03	0,12	0,04	0,02	0,08
Pâtisserie	0,07	0,26	0,11	0,05	0,17
Lait	0,30	0,88	0,48	0,22	0,66
Ultra-frais laitier	0,10	0,40	0,16	0,07	0,30
Fromages	0,06	0,19	0,10	0,05	0,14
Œufs et dérivés	0,13	0,52	0,21	0,03	0,13
Beurre	0,37	1,37	0,60	0,28	1,03
Huiles	0,05	0,16	0,08	0,01	0,04
Viandes	0,45	1,29	0,73	0,34	0,97
Volailles et gibiers	0,58	1,90	0,94	0,38	1,23
Abats	0,00	0,04	0,01	0,00	0,03
Charcuterie	0,76	2,14	1,22	0,57	1,60
Poissons	30,6	110	49,2	1,53	5,51
Crustacés et mollusques	7,99	53,2	12,9	0,40	2,66
Légumes (hors pdt)	0,85	2,29	1,37	0,04	0,11
Pdt apparentés	0,85	2,21	1,37	0,04	0,11
Légumes secs	0,04	0,21	0,07	0,00	0,01
Fruits	10,4	33,7	16,7	1,04	3,37
Fruits secs et graines olé.	0,38	2,56	0,61	0,04	0,26
Glaces	0,31	1,57	0,50	0,23	1,18
Chocolat	0,01	0,08	0,02	0,00	0,02
Sucres et dérivés	0,33	1,02	0,53	0,08	0,25
Eaux	0,88	2,63	1,42	0,88	2,63
BRSA	1,50	6,13	2,42	1,50	6,13
Boissons alcoolisées	0,26	1,23	0,42	0,26	1,23
Café	0,99	2,95	1,60	0,99	2,95
Boissons chaudes	0,18	1,00	0,29	0,18	1,00
Pizzas, quiches etc...	0,17	0,86	0,28	0,04	0,21
Sandwiches, etc...	0,01	0,10	0,02	0,00	0,02
Soupes	0,37	1,47	0,60	0,02	0,07
Plats composés	1,93	15,3	3,11	0,48	3,82
Entrées	0,05	0,23	0,07	0,01	0,06
Entremets	0,05	0,21	0,07	0,01	0,05
Compote et fruits cuits	0,03	0,14	0,04	0,00	0,01
Condiments et sauces	0,01	0,05	0,02	0,00	0,01
TOTAL	62,1	163	100	10,5	

Le poids moyen pour un adulte est considéré comme étant 70 kg.

Tableau 2 : Contribution des différents vecteurs à l'arsenic (total et minéral) chez les enfants ($\mu\text{g}/\text{j}$)

	As tot, moy	As tot, P95	As tot, % expo	As inorg, moy	As inorg, P95
Pain, biscottes	0,42	1,27	0,98	0,27	0,83
Céréales pdj	0,06	0,21	0,13	0,04	0,14
Pâtes	0,09	0,25	0,21	0,06	0,16
Riz et semoule	0,07	0,23	0,18	0,05	0,15
Autres céréales	0,01	0,03	0,01	0,00	0,02
Viennoiseries	0,07	0,23	0,15	0,04	0,15
Biscuits	0,06	0,20	0,14	0,04	0,13
Pâtisserie	0,06	0,24	0,13	0,04	0,15
Lait	0,55	1,13	1,28	0,41	0,85
Ultra-frais laitier	0,10	0,33	0,24	0,08	0,25
Fromages	0,03	0,11	0,07	0,02	0,08
Œufs et dérivés	0,09	0,36	0,20	0,02	0,09
Beurre	0,24	0,91	0,56	0,18	0,68
Huiles	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00
Viandes	0,32	0,92	0,74	0,24	0,69
Volailles et gibiers	0,46	1,46	1,08	0,30	0,95
Abats	0,00	0,02	0,01	0,00	0,01
Charcuterie	0,61	1,73	1,43	0,46	1,30
Poissons	21,6	73,7	50,6	1,08	3,68
Crustacés et mollusques	3,34	23,7	7,81	0,17	1,19
Légumes (hors pdt)	0,51	1,38	1,19	0,03	0,07
Pdt apparentés	0,86	2,11	2,01	0,04	0,11
Légumes secs	0,03	0,15	0,06	0,00	0,01
Fruits	6,33	19,9	14,8	0,63	1,99
Fruits secs et graines olé.	0,22	1,19	0,51	0,02	0,12
Glaces	0,44	2,09	1,03	0,33	1,57
Chocolat	0,03	0,16	0,07	0,01	0,04
Sucres et dérivés	0,45	1,65	1,04	0,11	0,41
Eaux	0,75	1,92	1,75	0,75	1,92
BRSA	3,06	8,29	7,15	3,06	8,29
Boissons alcoolisées	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
Café	0,05	0,31	0,11	0,05	0,31
Boissons chaudes	0,05	0,17	0,11	0,05	0,17
Pizzas, quiches etc...	0,10	0,55	0,24	0,03	0,14
Sandwiches, etc...	0,02	0,07	0,04	0,00	0,02
Soupes	0,18	0,76	0,42	0,01	0,04
Plats composés	1,35	8,84	3,15	0,34	2,21
Entrées	0,03	0,07	0,06	0,01	0,02
Entremets	0,07	0,27	0,16	0,02	0,07
Compote et fruits cuits	0,03	0,11	0,06	0,00	0,01
Condiments et sauces	0,01	0,04	0,02	0,00	0,01
TOTAL	42,7	102,9	100	8,97	

Le poids moyen pour un enfant est considéré comme étant 30 kg.