

# Assessment of the health risks from non compliance with arsenic drinking water parametric value

## ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIÉS AU DÉPASSEMENT DE LA LIMITE DE QUALITÉ DE L'ARSENIC DANS LES EAUX DESTINÉES À LA CONSOMMATION HUMAINE.

*Michel JOYEUX* <sup>(1)</sup>, *Alain BAERT* <sup>(2)</sup>, *Pierre-Jean CABILLIC* <sup>(3)</sup>,  
*Claude CASELLAS* <sup>(4)</sup>, *Edmond CREPPY* <sup>(5)</sup>, *Antoine MONTIEL* <sup>(6)</sup>,  
*Alban ROBIN* <sup>(7)</sup>, *Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT* <sup>(8)</sup>, *René SEUX* <sup>(9)</sup>,  
*Laurent GRIMAUULT* <sup>(10)</sup>, *Nathalie ARNICH* <sup>(10)</sup>

- (1) Département Environnement Santé Publique (EPHE) faculté de médecine – Nancy ;
- (2) Centre anti-poison, CHU Pontchaillou – Rennes ;
- (3) Service Santé – Environnement, DDASS du Morbihan – Vannes ;
- (4) Département Sciences de l'Environnement et Santé Publique, faculté de pharmacie – Montpellier ;
- (5) Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Appliquée, UFR des Sciences Pharmaceutiques – Bordeaux ;
- (6) Eaux de Paris (SAGEP) – Paris ;
- (7) Bureau des eaux, Direction générale de la santé – Paris ;
- (8) Laboratoire de Santé Publique et Environnement, faculté de Pharmacie – Clermont Ferrand ;
- (9) Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé, ENSP – Rennes ;
- (10) Agence française de sécurité sanitaire des aliments – Maisons-Alfort

Les conséquences néfastes de la présence d'arsenic dans l'eau sont connues depuis de très nombreuses années. La problématique est d'échelle mondiale, les principaux pays touchés se situant en Amérique et surtout en Asie où la population potentiellement contaminée se chiffre en dizaine de millions de personnes. À l'échelle européenne, les pays les plus concernés sont la Roumanie et la Hongrie. Si en France, la situation globale est plutôt satisfaisante, des dépassements des valeurs réglementaires ont néanmoins pu être observés de manière ponctuelle notamment en Alsace et dans le Massif Central. La quasi-totalité des contaminations de l'eau par l'arsenic sont d'origine naturelle. Cet élément est en effet présent dans le sol et par conséquent dans les couches aquifères correspondantes. Certaines activités industrielles ont également utilisé l'arsenic pour ses pouvoirs de blanchiment (industrie du verre, du cuir, du papier peint), de conservation (industrie du bois) ou toxique (fongicides). On le retrouve dans l'environnement sous plusieurs formes mais dans les eaux naturelles, la forme inorganique de l'arsenic est majoritaire (90 %). Les

conditions d'oxydo-réduction qui prévalent dans les aquifères influent de manière prépondérante sur sa disponibilité. Dans les eaux bien oxygénées, la forme arséniate (As pentavalent,  $H_2AsO_4$  et  $HAsO_3$ ) prédomine tandis qu'en milieu réducteur, l'arsénite (As trivalent,  $H_3AsO_4$ ) est majoritaire. Les composés arséniés organiques (acide monométhylarsénique, acide diméthylarsinique et oxyde de triméthylarsine) présents dans les eaux naturelles proviennent de la méthylation de l'arsenic minéral par les algues ou par la dégradation microbienne des composés.

Jusqu'en décembre 2003, la concentration maximale admissible dans les eaux destinées à la consommation humaine était de 50  $\mu g/L$ . La refonte de la réglementation (article R1321 du code de la santé publique) en réponse à la directive 98/83/CE a introduit deux modifications d'importance. L'abaissement de la limite de qualité pour l'arsenic à 10  $\mu g/L$  d'une part et d'autre part la possibilité d'envisager la mise en place d'une dérogation lorsque les mesures correctives ne permettent pas de remédier rapidement au dépassement des limites de qualité de l'eau distribuée. Cette dérogation est temporaire, elle ne peut être accordée, après autorisation des autorités sanitaires locales, que pour une durée de trois ans, renouvelable une fois. Une troisième dérogation peut être accordée dans des cas exceptionnels ; la décision est alors prise par la Commission européenne.

Ces dérogations ne peuvent être accordées que si les deux conditions suivantes sont strictement respectées :

- il n'existe pas d'autres moyens raisonnables pour maintenir la distribution de l'eau (traitement, changement de ressource, mise en œuvre d'interconnexions, arrêt d'un pompage,...) ;

- le dépassement de la limite de qualité durant la période dérogatoire n'engendre pas d'effets néfastes sur la santé des consommateurs.

### UNE TOXICITÉ BIEN CONNUE

La principale voie d'exposition pour l'ensemble des populations demeurent l'ingestion soit directe par la contamination des eaux d'alimentation, soit indirecte par la consommation d'organismes ayant concentrés l'arsenic. La concentration totale en arsenic ne suffit pas, à elle seule, pour évaluer le risque lié à cet élément car la toxicité aiguë ou chronique dépend de la voie d'absorption mais également de la spéciation, c'est-à-dire de la forme chimique sous laquelle se trouve l'arsenic. L'absorption digestive de l'arsenic inorganique est très importante (80 à 100 %). En cas d'exposition chronique, l'arsenic se distribue dans tous les organes, contrairement aux intoxications aiguës pour lesquelles des taux plus importants sont principalement retrouvés au niveau hépatique et rénal.

La grande majorité des effets sanitaires sont induits par les dérivés inorganiques considérés comme les plus toxiques notamment en raison de leur forte réactivité avec les structures cellulaires ou tissulaires. Les formes organiques, parfois abondantes dans les poissons et les coquillages, sont beaucoup moins dangereuses pour la santé et plus facilement éliminées par l'organisme.

Les conséquences d'une intoxication chronique à l'arsenic par voie orale, due à une exposition prolongée via l'eau de boisson sont très différentes de celles d'une intoxication aiguë. Les effets décrits sont très nombreux et la symptomatologie peut

revêtir des aspects différents selon les individus, les groupes de population et les zones géographiques. Les manifestations cliniques classiquement décrites pour les dérivés inorganiques concernent la peau. On décrit des lésions de leucomélanose et d'hyperkératose de la paume des mains et de la plante des pieds, ces hyperkératoses pouvant être à l'origine de lésions cancéreuses après plusieurs années d'évolution. Différentes études réalisées lors de l'ingestion de dérivés inorganiques de l'arsenic montrent également des effets cardiovasculaires (troubles de la conduction) (Joye *et al.*, 1999) et hématologiques (anémie et leucopénie) (Guha Mazumder *et al.*, 1992). Des atteintes du système nerveux (neuropathies périphériques, paresthésies des extrémités) ont également été signalées, certaines sont réversibles après l'arrêt de l'exposition, mais la récupération est souvent longue et incomplète (Fincher et Koerker, 1987 ; Le Quesne et McLeod, 1977). Ces effets neurologiques ne sont pas retrouvés pour des expositions chroniques à de faibles doses, inférieures ou égales à 0,01 mg As/kg/j (Harrington *et al.*, 1978 ; Valentine *et al.*, 1985). Enfin des effets hépatiques ou rénaux ont été reliés à une exposition chronique à l'arsenic et un rôle potentiel dans l'apparition dans certain diabète est actuellement discuté. À côté des manifestations cutanées, l'expression clinique la plus singulière reste la « maladie du pied noir » qui se caractérise par une évolution progressive vers une gangrène des extrémités, due à des altérations au niveau de la circulation sanguine périphérique. Cette maladie n'a été observée que dans certaines régions d'Asie, pour des niveaux d'intoxication chronique élevés et la malnutrition pourrait contribuer à son apparition. Il a cependant été montré, sur d'autres populations, que l'arsenic pouvait provoquer des formes moins graves de troubles vasculaires périphériques.

Les effets critiques les plus documentés sont les cancers cutanés. Une série d'articles de Tseng *et al.* de 1968 à 1977 décrivent les relations retrouvées entre l'exposition à l'arsenic de populations taiwanaises via l'eau de boisson (40 421 individus regroupés dans 37 villages) et certaines formes de tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaires, carcinomes spino-cellulaires, maladie de Bowen). Plus récemment, sur cette même population, une augmentation du nombre de cancers de la vessie, des reins, du foie et du poumon a été constatée dans plusieurs études épidémiologique de type écologiques (Chen *et al.*, 1985 ; Chen et Wang, 1990 ; Wu *et al.*, 1989). Par ailleurs, il semble possible que l'antimoine puisse majorer les effets toxiques de l'arsenic (Gebel, 1999).

### DES DONNÉES D'EXPOSITION SUFFISANTES.

Pour la population générale, la principale voie d'exposition à l'arsenic est la voie orale via l'eau et les aliments.

Une étude des données disponibles à partir de la base SISE-EAUX (Ministère de la santé - SISE-Eaux) pour une période de 4 ans (janvier 2002 à avril 2005) montre que concernant l'arsenic, des analyses sont disponibles pour 38 % des unités de distribution (UDI), soit 11 030 UDI desservant 46 688 700 personnes. Au moins un résultat non-conforme a été observé sur 3,4 % de ces unités de distribution d'eau, l'ensemble desservant au maximum 721 668 personnes. Le 95ème percentile des résultats des 2267 analyses supérieures à la limite de qualité est égal à 58 µg/L, la médiane des dépassement étant égale à 18 µg/L.

Le tableau I montre la répartition des résultats observés, on peut noter que les dépassements importants touchent principalement de petites unités de distribution.

**Tableau I :** Répartition des situations de non-conformité à l'arsenic  
(janvier 2002-avril 2005)

Concentration retrouvée au moins une fois	Nombre UDI	Population concernée
≥ 150 µg/L	4	728
≥ 100 µg/L	15	1 838
≥ 50 µg/L	47	22 435
≥ 10 µg/L	393	721 668

Concernant les apports alimentaires, l'exposition totale à l'arsenic de la population générale varie considérablement en fonction du régime alimentaire. La majorité des données disponibles le sont pour l'arsenic total et ne reflètent pas les possibles variations de l'exposition aux formes les plus toxiques que sont principalement les formes inorganiques. Le tableau II présente les estimations des apports en arsenic par l'alimentation pour différents pays dont la France. Les produits de la mer (coquillages et poissons) et la viande sont les principales sources d'exposition via l'alimentation solide. Il est relativement difficile de comparer les effets dus aux apports provenant de la nourriture à ceux liés à l'eau de boisson car la disponibilité biologique et les formes chimiques de l'arsenic ne sont pas identiques pour ces deux matrices. Ainsi une proportion importante de l'arsenic chez le poisson se trouve sous des formes organiques qui sont rapidement excrétées et très peu toxiques comme l'arsénobétaïne et la triméthylarsine (ATSDR, 2000 ; Santé Canada, 1992).

L'OMS considère que dans les aliments, 25 % de l'arsenic total serait sous forme inorganique. Les données d'une étude française (Noel *et al.*, 2003) suggère une valeur de l'ordre de 10 %. Au vu des données de la littérature, une valeur maximale d'apports en arsenic inorganique par les aliments solides de 15 µg/j peut être retenue.

**Tableau II :** Estimation de la dose d'exposition à l'arsenic apporté par l'alimentation dans différents pays

Pays	Type d'étude	Apport estimé	Voie	Référence
France	Analyse du régime total	Adultes (> 15 ans) • apport moyen journalier : 62,1 mg/j • 95 <sup>e</sup> percentile : 163 mg/j Enfants (3 à 14 ans) • apport moyen journalier : 42,7 mg/j • 95 <sup>e</sup> percentile : 103 mg/j	Aliments et eau	<i>Leblanc et al., 2004</i>
France	Repas dupliqué – restauration collective	147 µg/j As total 15 µg/j As inorg	Aliments	<i>Noël et al., 2003</i>

Pays	Type d'étude	Apport estimé	Voie	Référence
France	Repas dupliqué – restauration collective	109 µg/j As total	Aliments	<i>Leblanc et al., 2000</i>
Canada, Pologne, USA, Royaume Uni	/	16,7 à 129 µg/j (adulte) 1,26 à 15,5 µg/j (enfant)	Aliments	<i>Santé Canada 1989</i>
UK Total Diet Study	Analyse du régime total	65 µg/j (population générale) 120 µg/j (consommation moyenne) 420 µg/j (97 <sup>e</sup> percentile)	Aliments	<i>1997 UK TDS</i>

### DES VALEURS TOXICOLOGIQUES DE RÉFÉRENCES ENCORE DISCUTÉES

Une Valeur Toxicologique de Référence (VTR) est un indice qui établit la relation entre une dose externe d'exposition à une substance et la survenue d'un effet néfaste. Pour les substances cancérigènes, la VTR s'exprime en Excès de Risque Unitaire (ERU). L'US EPA propose un ERU de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  par µg/kg/j (1998). Cela signifie qu'une exposition quotidienne et vie entière à 1 µg/kg de poids corporel se traduirait par l'apparition de 1,5 cancer en excès pour 1 000 personnes exposées. Cette ERU a été établie à partir du rapport réalisé par l'US EPA en 1988 en s'appuyant sur les études de Tseng *et al.*, (1968) et Tseng (1977). L'effet critique retenu au cours de ces études est le cancer cutané. La valeur guide de l'OMS établie à 10 µg/L, de manière provisoire en 1994, repose sur une approche identique et correspond, pour une consommation de 2 L/j, à un niveau de risque qui serait de l'ordre de 6 cancers cutanés en excès pour 10 000 personnes exposées vie entière. Afin de prendre en compte une éventuelle susceptibilité particulière des nouveau-nés et des jeunes enfants, l'US EPA (US EPA, 2003) propose un mode de calcul majorant qui porterait l'excès de risque à 20 cancers cutanés pour 10 000 personnes exposées.

Le tableau III présente le facteur multiplicatif de risque de cancer lié à une exposition à une concentration supérieure à la limite de qualité (10 µg/L) pendant une durée déterminée (3, 6 et 9 ans) puis une exposition égale à la limite de qualité pendant le reste de la vie par rapport au risque estimé lorsque la mise en conformité est

**Tableau III :** Estimation du facteur multiplicatif de risque lié à un dépassement de la limite de qualité de l'arsenic dans l'eau pendant une période donnée.

Niveau du dépassement	Conformité après 3 ans	Conformité après 6 ans	Conformité après 9 ans
15 µg/L	× 1,19	× 1,25	× 1,30
20 µg/L	× 1,39	× 1,50	× 1,60
25 µg/L	× 1,58	× 1,74	× 1,90
50 µg/L	× 2,56	× 2,98	× 3,41

immédiate. Les calculs sont réalisés en considérant le cas le plus défavorable d'une exposition dès le plus jeune âge et en appliquant les facteurs majorants proposés par l'US-EPA pour tenir compte d'une éventuelle sensibilité particulière des nouveau-nés et des jeunes enfants.

Plus récemment, plusieurs d'études réalisées au Chili, en Argentine et à Taiwan ont montré que l'apparition de certains cancers internes, en particulier les cancers du poumon, du rein et de la vessie, étaient significativement augmentés lors d'exposition chronique à l'arsenic par l'eau de boisson. Dès lors, le National Research Council et l'US EPA (OEHHA, 2004) ont considéré que l'évaluation des risques sanitaires nécessitait d'être revue et que les cancers du poumon et de la vessie devaient servir de base à l'élaboration des normes pour l'arsenic dans les eaux de boisson. Les principaux travaux de modélisation ont été effectués par Morales *et al.* (2000) à partir de nouvelles analyses des données du registre national des mortalités par cancer de Taiwan, réalisées par Chen *et al.* (1985-1992) et Wu *et al.* (1989). Cette nouvelle approche semble plus convaincante que celle portant sur les cancers cutanées notamment en raison d'une meilleure qualité des données (durée d'exposition, durée du suivi, qualité du recueil) et d'une définition des niveaux d'exposition plus rigoureuse. Les conclusions de Morales sont reprises par l'US EPA en 2001 puis par le National Research Council qui apporte quelques modifications sur l'ajustement de données de consommation hydrique entre Taiwan et les Etats-Unis, la prise en compte des apports alimentaires et le choix de la population de référence. Au final, les conclusions de cette nouvelle approche sont plus sévères que celles portant sur les cancers cutanées quel que soit le mode de modélisation utilisé. Les calculs de prévision montrent en effet que pour une exposition à une eau contenant 10 µg/L d'arsenic et une consommation de 2 litres par jour, les excès de risque de survenue des cancers se situeraient entre 12 et 28 pour 10 000 exposés pour le cancer du poumon et entre 13 et 46 pour 10 000 exposés pour celui de la vessie. (NRC, 2001).

Il est cependant important de noter que plusieurs niveaux d'incertitudes existent par rapport à ces évaluations. Les données d'exposition, par exemple, sont principalement issues d'études, déjà anciennes, effectuées sur les populations de Taiwan, or l'eau utilisée par ces populations a pu contenir d'autres substances cancérigènes ou ayant des effets synergiques avec l'arsenic (IRIS, 1998). Par ailleurs, comme l'indique l'OMS dans ses dernières recommandations (OMS, 2003), d'importantes incertitudes demeurent actuellement sur le mode d'extrapolation des effets vers les faibles doses d'exposition. Le National Research Council (NRC, 2001) souligne que les données disponibles ne permettent pas de fournir une base biologique suffisante pour utiliser soit le modèle linéaire qui a finalement été retenu, soit un modèle non linéaire qui serait moins conservateur. Enfin, il a également été avancé par l'US EPA que l'extrapolation de courbes dose-réponse vers les faibles doses à partir de modèles linéaires n'est probablement pas adaptée au cas de l'arsenic (IRIS, 1998). Une étude récente (Bates *et al.*, 2004) ne retrouve aucun lien significatif entre la consommation, pendant 40 ans, d'eau potable contenant de l'arsenic et l'apparition de cancer de la vessie en Argentine. Malgré toutes ces limites, l'US-EPA a maintenu sa position en conservant la VTR établie sur la base d'une extrapolation linéaire à partir des études sur les cancers cutanés.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a, pour sa part, récemment estimé que l'excès de risque de cancer associé à la limite de qualité de 10 microgrammes par litre était significatif, et qu'en conséquence, l'ingestion d'une eau

présentant une concentration supérieure à cette dernière n'apparaissait pas acceptable. La circulaire de la Direction générale de la santé du 15 décembre 2004, indique qu'en cas de dépassement ponctuelle de la limite de qualité une dérogation peut être octroyée à condition que les teneurs dans l'eau ne dépassent pas 13 µg/L pour tenir compte de l'incertitude liée aux résultats d'analyse. Cette dérogation ne peut être accordée que pour la plus courte durée possible correspondant au délai nécessaire à la mise en place des mesures correctives et n'est pas renouvelable.

## CONCLUSION

L'abaissement récent de la limite de qualité à 10 µg/L justifie un regain d'intérêt pour l'arsenic dont la toxicité est maintenant bien connue. Au vu des données de la littérature, une valeur maximale de 15 µg/j d'apports en arsenic inorganique par les aliments solides, peut être retenue. Les apports par voie hydrique sont de ce fait rapidement majoritaires dès lors que cette limite de qualité est dépassée. L'évaluation des risques sanitaires repose sur les effets potentiellement cancérigènes de cet élément. Cette évaluation utilise une modélisation des données épidémiologiques provenant principalement des études réalisées à Taïwan et qui sont considérées comme pertinentes en termes de durée d'exposition, de durée de suivi, de taille de population et de qualité de recueil d'autant que les résultats sont corroborés par des études plus limitées mais provenant d'autres régions du monde (Chili, Argentine, Etats-Unis). La principale incertitude porte sur l'extrapolation vers les faibles doses (linéarité ou non des effets). Le risque de cancer associé à la limite de qualité étant considéré comme significatif aucune dérogation, au sens de la directive 98/83/CE, n'est accordée ; les seuls dépassements admis étant ceux nécessaires à la mise en place de mesures correctives. Cette situation souligne l'intérêt d'appréhender plus complètement l'identification des points de non-conformité, les connaissances sur la spéciation de l'arsenic au niveau des eaux distribuées ainsi que les performances et les aspects coût- bénéfice des traitements proposés.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ATSDR (2000) - Toxicological Profiles for Arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxpro2.html>.
- Chen C.J., Chuang Y.C., Lin T.M. and Wu H.Y. (1985) - Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan : high-arsenic artesian well water and cancer. *Cancer Res*, 45, 5895-5899.
- Chen C.J. and Wang C.J. (1990) - Ecological correlation between arsenic level in well water and age-adjusted mortality from malignant neoplasms. *Cancer Res*, 50, 5470-5474.
- Chen C.J., Chen C.W., WU M.M., Kuo T.L. (1992) Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water, *Br. J. Cancer*, 66, 888-892.

- Fincher R.M. and Koerker R.M. (1987) - Long-term survival in acute arsenic encephalopathy. Follow-up using newer measures of electrophysiologic parameters. *Am J Med*, 82, 3, 549-552.
- Gebel T (1999) Metalle/Antimon. In: *Umweltmedizinisches Handbuch*, Wichmann-Schlipkötter-Fülgraff (eds.), 17. Ergänzungslieferung (11/99), ecomed, Landsberg
- Guha Mazumder D.N., Das Gupta J., Chakraborty A.K., Chatterjee A., Das D. and Chakraborty D. (1992) - Environmental pollution and chronic arsenicosis in south Calcutta. *Bull WHO*, 70, 481-485.
- Harrington J.M., Middaugh J.P., Morse D.L. and Housworth J. (1978) - A survey of a population exposed to high concentrations of arsenic in well water in Fairbanks, Alaska. *Am J Epidemiol*, 108, 5, 377-385.
- Integrated Risk Information System IRIS – US Environmental protection agency : Arsenic, inorganic (dernière mise à jour : 1998), <http://www.epa.gov/iris/subst/0278.htm>
- Joye F, Marion F, Lazarovici S, Denisard P and Rouch R. (1999) - Intoxication aiguë mortelle à l'arsenic. *JEUR*, 1, 17-20.
- Leblanc JC, Verger P, Guérin T, Volatier JL. Etude de l'alimentation totale française - Mycotoxine, minéraux et éléments traces. INRA – DGAL. Mai 2004
- Leblanc JC, Malmauret L, Guerin T, Bordet F, Boursier B, Verger P. Estimation of the dietary intake of pesticide residues, lead, cadmium, arsenic and radionuclides in France. *Food Addit Contam.* 17(11) : 925-32, 2000.
- Le Quesne P.M. and McLeod J. (1977) - peripheral neuropathy following a single exposure to arsenic : clinical course in four patients with electrophysiological and histological studies. *J Neurol Sci*, 32, 437-451.
- Morales K.H., Ryan L., Kuo T.L., Wu M.M., Chen C.J., (2000) Risk of internal cancers from arsenic in drinking water, *Env. Health Perspect.*, 108, 655-661.
- National Research Council. Arsenic in drinking water : 2001 Update. The National Academy of Sciences : <http://books.nap.edu/books/0309076293/html/>
- Noel L, Leblanc JC, Guerin T. Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. *Food Addit Contam.* 20(1) : 44-56, 2003.
- Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) California Environmental protection agency (EPA), 2004, Public Health Goal for Arsenic in Drinking Water.



OMS ; Révision des recommandations pour la qualité de l'eau (2003)  
[http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/guidelines2/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines2/en/)

Santé Canada, 1989 (révisé 1992) – Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada - Paramètres chimiques/physiques : arsenic, <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/eau/pdf/ep/arsenic.pdf>

Tseng W.P., Chu H.M., How S.W., Fong J.M., Lin C.S. and Yeh S. (1968) – Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *J Natl Cancer Inst*, 40, 3, 453-463.

Tseng W.P. (1977) - Effects and dose--response relationships of skin cancer and blackfoot disease with arsenic. *Environ Health Perspect*, 19, 109-119.

Valentine J.L., Reisbord L.S. and Kang H.K. (1985) Arsenic effects on population health histories. In: *Trace elements in man and animals - TEMA 5 Proceedings of the Fifth International Symposium on Trace Elements on Man and Animals*, Slough UK: Commonwealth Agricultural Bureau 289-294, C. F. Mills, I. Bremmer and J. K. Chesters Eds.

US EPA (IRIS) (1998) - Monography inorganic arsenic - Integrated Risk Information System - Carcinogenicity Assessment for lifetime exposure. U. S. Environmental Protection Agency. Washington. 04/10/1998. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/>.

United States Environmental Protection Agency EPA, 2003, Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens, EPA/630/R-03/003

Wu M.M., Kuo T.L., Hwang Y.H. and Chen C.J. (1989) - Dose-response relation between arsenic concentration in well water and mortality from cancers and vascular diseases. *Am J Epidemiol*, 130, 6, 1123-1132.