

Stéphanie Vandentorren, Frédéric Dor, Nathalie Bonvallot

# **Evaluation des risques sanitaires des sous-produits de chloration de l'eau potable**

Partie 1 - Caractérisation des dangers :  
*effets sanitaires et valeurs toxicologiques de référence*



# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. Introduction</b> .....                                       | <b>5</b>  |
| <b>1. Contexte</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>2. Objectif</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>3. Démarche</b> .....   | <b>6</b>  |
| 3.1. Analyse des informations nécessaires .....                    | 6         |
| 3.2. Recherche bibliographique .....                               | 6         |
| <b>II. Substances générées par la chloration de l'eau</b> .....    | <b>10</b> |
| <b>1. Chloration</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>2. Inventaire des SPC</b> .....                                 | <b>10</b> |
| <b>III. Effets cancérigènes des SPC</b> .....                      | <b>12</b> |
| <b>1. Indicateurs d'exposition globaux</b> .....                   | <b>12</b> |
| 1.1. Cancer de la vessie.....                                      | 12        |
| 1.2. Cancer colorectal.....  | 15        |
| 1.3. Autres cancers.....   | 15        |
| <b>2. Substances prises individuellement</b> .....                 | <b>15</b> |
| 2.1. THM.....  | 15        |
| 2.2. Acides haloacétiques.....                                     | 16        |
| 2.3. Haloacétonitriles.....  | 17        |
| 2.4. Halohydroxyfuranones .....                                    | 18        |
| 2.5. Halocétones et Haloaldéhydes .....                            | 18        |
| <b>3. Les VTR</b> .....  | <b>18</b> |
| 3.1. VTR pour la voie orale.....                                   | 18        |
| 3.2. VTR pour la voie respiratoire.....                            | 19        |
| 3.3. VTR pour la voie cutanée .....                                | 19        |
| 3.4. Conclusion.....   | 21        |
| <b>4. Discussion</b> .....   | <b>21</b> |
| 4.1. Bilan des données disponibles .....                           | 21        |
| 4.2. Cohérence animal / homme.....                                 | 22        |
| <b>5. Incidence des cancers dans la population française</b> ..... | <b>23</b> |
| 5.1. Cancer de la vessie.....                                      | 23        |
| 5.2. Cancer colo-rectal.....                                       | 24        |
| 5.3. Discussion .....  | 24        |

|  |               |
|--|---------------|
| <b>IV. Effets sur le développement et la reproduction</b> .....                            | <b>24</b>     |
| <b>1. Indicateurs d'exposition globaux</b> .....   | <b>24</b>     |
| 1.1. Mortinatalité, accouchement prématuré.....  | 26            |
| 1.2. Faible poids à la naissance.....  | 26            |
| 1.3. Retard de croissance.....   | 26            |
| 1.4. Malformations congénitales.....   | 27            |
| <b>2. Substances prises individuellement</b> .....   | <b>27</b>     |
| 2.1. Chloroforme.....  | 27            |
| 2.2. Bromodichlorométhane.....   | 28            |
| 2.3. Dichloroacétate.....  | 29            |
| 2.4. Autres composés.....  | 29            |
| <b>3. VTR</b> .....  | <b>31</b>     |
| <b>4. Discussion</b> .....   | <b>31</b>     |
| 4.1. Bilan des données disponibles.....  | 31            |
| 4.2. Cohérence animale / homme.....  | 32            |
| <b>5. Incidence en France des effets sur le développement<br/>et la reproduction</b> ..... | <b>32</b>     |
| 5.1. Registres.....  | 32            |
| 5.2. Enquête nationale périnatale.....   | 33            |
| 5.3. Discussion.....   | 33            |
| <br><b>V. Conclusion</b> .....   | <br><b>34</b> |
| <br><b>VI. Bibliographie</b> .....   | <br><b>35</b> |

# I. Introduction

## 1. Contexte

La qualité de l'eau destinée à la consommation humaine est strictement contrôlée en Europe : pas moins de 67 paramètres de contrôle de nature microbiologique et physico-chimique sont pris en compte par la directive européenne sur l'eau potable. En France, cette surveillance relève de la compétence des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales.

Les risques liés à l'ingestion ou l'inhalation d'eau contaminée par des bactéries (gastro-entérites, salmonelloses...) ou des virus (gastro-entérites, hépatite A, hépatite E...) sont évités par la désinfection de l'eau. Les techniques de désinfection ont beaucoup évolué depuis 1854 où les grandes épidémies de choléra en Angleterre avaient mené à l'amélioration des réseaux d'aqueduc et d'égouts.

La désinfection peut être réalisée par des méthodes physico-chimiques (principalement chloration et ozonation) ou par voie physique (U.V.). L'objectif principal est la destruction de tout organisme pathogène à la sortie de l'usine (effet biocide). Le chlore a des propriétés bactéricides : il pénètre à travers la membrane des bactéries et l'action biocide se fait par inhibition des systèmes enzymatiques. L'intérêt du chlore est sa facilité de mise en œuvre et son pouvoir rémanent qui permet d'assurer une désinfection sur l'ensemble du réseau de distribution : même à distance du point d'entrée, il évite la prolifération de microorganismes dans le réseau. L'ozonation assure la désinfection par son effet oxydant (oxydation de la paroi cellulaire, pénétration et destruction du matériel cellulaire) mais son temps de vie est trop court pour assurer la désinfection de tout le réseau de distribution. Enfin, les UV (longueur d'onde  $\lambda$  : 254 nm) ont un mode d'action photochimique – ils provoquent notamment des cassures au niveau de l'ADN, perturbant sa réplication – mais ne possèdent aucun pouvoir rémanent, ce qui limite leur possibilité de désinfecter l'ensemble du réseau.

Ces différents procédés sont fréquemment utilisés en combinaison pour réduire la quantité de chlore nécessaire à une bonne désinfection de l'eau. C'est pour cette raison que, même si ce travail se focalise sur les sous-produits de chloration (SPC), on parle plus souvent de sous-produits de désinfection de l'eau, englobant ainsi l'ensemble des phénomènes physico-chimiques qui surviennent.

Des consignes d'aménagement de la chloration ont été diffusées par la circulaire DGS n° 524/DE n° 19-03 du 7 novembre 2003 relative aux mesures à mettre en œuvre en matière de protection des systèmes d'alimentation en eau destinée à la consommation humaine, y compris les eaux conditionnées, dans le cadre de l'application du plan vigipirate. Ainsi, une mesure de renforcement de la chloration a été prise à hauteur de 0,3 mg/L en chlore libre en sortie des réservoirs et de 0,1 mg/L en tout point du réseau de distribution. Cette mesure est applicable sans distinction de taille de population desservie par l'unité de distribution.

## 2. Objectif

Dans ce contexte, le directeur général de la santé demande à l'InVS «d'investiguer l'impact sanitaire» de la surchloration des réseaux de distribution d'eau potable. Le cœur de la réflexion concerne la mise en place d'un dispositif d'observation des effets sanitaires dus aux SPC.

La pertinence de la mise en place d'un tel dispositif doit s'appuyer sur la force, la cohérence et la spécificité des connaissances acquises sur les effets sanitaires attribuables au facteur de risque. Ensuite, pour apprécier la faisabilité de cette mise en place, il convient de disposer d'éléments comme la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence un éventuel excès de risque.

En l'état actuel des connaissances, cet excès de risque peut être déterminé en menant une démarche d'évaluation des risques sanitaires constituée des étapes suivantes, selon la définition de l'Union européenne :

- l'identification des dangers qui consiste à recenser et sélectionner les substances émises dans les milieux environnementaux ;

- la caractérisation des dangers qui consiste à déterminer la nature et la gravité des effets néfastes des substances identifiées, les relations dose-effet et dose-réponse ainsi que les valeurs toxicologiques de référence ;
- l'évaluation de l'exposition qui consiste à estimer quantitativement ou qualitativement l'exposition des populations à chacune des substances ;
- la caractérisation des risques qui correspond à l'estimation quantitative ou qualitative, tenant compte des incertitudes inhérentes à cet exercice, de la probabilité, de la fréquence et de la gravité des effets néfastes susceptibles de se produire. Elle est établie sur la base des trois étapes précédentes.

Dans cet esprit, l'InVS répondait à la saisine de la DGS en faisant état qu'il lui était nécessaire de participer à la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS) afin d'assurer l'adéquation entre les résultats de cette démarche et la réflexion sur la mise en place d'une éventuelle observation des effets dans la population. Pour cela, l'InVS a proposé de réaliser une analyse de la littérature sur les effets sanitaires des SPC et de rapporter les connaissances sur l'incidence en France des pathologies identifiées. Cette analyse permet non seulement de répondre sur la force, la cohérence et la spécificité des effets décrits dans la littérature, mais également de conduire les deux premières étapes de la démarche d'évaluation du risque.

Ainsi, le travail décrit dans ce rapport a pour objectif d'organiser les connaissances disponibles sur les effets sanitaires des SPC.

## 3. Démarche

### 3.1. Analyse des informations nécessaires

Les populations desservies par l'eau provenant d'unités de distribution où la chloration est mise en œuvre vont être en contact avec le chlore et les SPC par plusieurs voies, conséquence de leurs propriétés de solubilité et de volatilité : la première est l'ingestion de cette eau ; la deuxième est l'inhalation lorsque des aérosols se forment (par exemple lors de la prise d'une douche ou lorsque la température de l'eau conduit à la volatilisation des sous-produits). Enfin, la troisième possibilité est le contact cutané au moment des bains, des douches ou de toute autre activité qui conduit à ce type de contact.

Cette analyse du potentiel d'exposition des populations conduit à devoir recenser les effets sanitaires dus aux SPC quelle que soit la voie d'exposition. La littérature rapporte essentiellement les conséquences néfastes dues à l'ingestion d'eau, telles que la survenue de cancers et d'atteintes reprotoxiques. Les preuves proviennent principalement d'études expérimentales chez l'animal et font l'objet de larges débats contradictoires.

### 3.2. Recherche bibliographique

La caractérisation des dangers nécessite de rechercher les informations suivantes :

- les substances générées par la chloration de l'eau ;
- les effets sanitaires que chacune de ces substances engendrent et les relations dose-effet ou dose-réponse ;
- les valeurs toxicologiques de référence ou autre repère toxicologique tel que les NOAEL et LOAEL.

Pour être complet, il aurait fallu rechercher les propriétés physico-chimiques des différentes substances afin d'affiner l'analyse de leur potentiel de transfert dans les milieux (volatilité des produits par exemple) et donc le potentiel d'exposition de la population. Compte tenu de la diversité des substances incriminées ici et des caractéristiques physico-chimiques, cette connaissance n'est pas essentielle dans la présente analyse. Elle sera formalisée lors de l'étape d'évaluation de l'exposition.

Pour mener à bien cette démarche exploratoire, il a été décidé de s'appuyer sur les connaissances scientifiques avérées, c'est-à-dire celles ayant déjà fait l'objet d'une analyse rigoureuse, et rapportées dans des synthèses ou des méta-analyses. Les bases de données consultées ont été :

- ATSDR : <http://www.atsdr.cdc.gov/>
- EPA : <http://www.epa.gov/iris/>
- Health Canada : [http://www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc\\_pubs/96dhm194.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc_pubs/96dhm194.pdf)
- Profils toxicologiques (RAIS) : <http://risk.lsd.ornl.gov/>
- TERA ITER : <http://www.tera.org/iter/>
- HSBD : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- EHC de l'OMS : <http://www.inchem.org/>
- Fiches toxicologiques (Ineris) : <http://www.ineris.fr/>
- Fiches toxicologiques (INRS) : <http://www.inrs.fr/>
- EPA Etat de Californie (OEHHA) : <http://www.oehha.org/>
- The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) : <http://www.rivm.nl/>

Une recherche bibliographique a également été menée sur Medline (Pubmed) et à l'aide d'un moteur de recherche (Google). Les mots clés utilisés ont été : «disinfection by-products», «disinfection by products» et «chlorination by-products» ; elle a été limitée aux méta-analyses ou aux revues de la littérature en langue française ou anglaise.

A la date du 1<sup>er</sup> septembre 2003, quarante-quatre publications ont été identifiées. Après analyse, six revues ou méta-analyses [1-6] et trois rapports ont été retenus [7-9]. Ainsi, l'organisation des connaissances porte sur celles retrouvées jusqu'à cette date.

La lecture critique de chacune de ces revues avait pour objectif d'identifier les SPC étudiés, le type d'études mis en œuvre (épidémiologique, toxicologique...), les résultats principaux, les forces et les faiblesses de ces études. L'évaluation de la qualité de ces revues d'études s'est appuyée sur les critères suivants : méthode explicite de synthèse des informations, prise en compte de la qualité des études, analyse du biais de publication (tableaux 1 et 2).

Deux revues synthétisent les effets cancérigènes des sous-produits de la chloration, trois, les effets sur le développement et la reproduction et une évalue l'ensemble des effets toxicologiques de ces SPC. La plupart de ces revues (exception faite de la méta-analyse de Morris *et al.*) [3] ne donnent pas suffisamment de précisions méthodologiques, notamment sur la sélection des études analysées, la prise en compte de la qualité des études et du biais de publication. En revanche, ces revues présentent un panorama quasi exhaustif des études publiées sur le sujet.

Les trois rapports analysent et discutent la validité des effets cancérigènes et des effets sur la reproduction et le développement, tant chez l'animal que chez l'homme, de même que les relations dose-effet et dose-réponse. Ces trois rapports sont récents et reflètent la littérature récente. Celui de l'EPA [7] propose même des niveaux maximums de concentration dans l'eau pour certains produits.

Ces revues ne décrivent pas ou très peu les autres effets des sous-produits de chloration. Leur analyse ne sera donc pas approfondie dans ce document. Pour être complet, un tableau est cependant placé en annexe.

**Tableau 1.** Etudes épidémiologiques prises en compte dans les revues et les rapports

A - Etudes sur le cancer

|                          | <b>Morris<br/>(1992)</b> | <b>Koivusalo<br/>(1997)</b> | <b>EPA*<br/>(2001)</b> | <b>IPCS<br/>(2002)</b> | <b>Health Canada<br/>(2000)</b> | <b>Design<br/>de l'étude</b> |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Alvanja 1978 [10]        | +                        |                             |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Brenniman 1980 [11]      | +                        |                             |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Wilkins 1981 [12]        | +                        | +                           |                        | +                      | +                               | Cohorte                      |
| Young 1981 [13]          | +                        |                             |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Gottlieb 1982 [14]       | +                        | +                           |                        | +                      | +                               | Mortalité                    |
| Kanarek 1982 [15]        |                          | +                           |                        |                        |                                 | Cas-témoins                  |
| Lawrence 1984 [16]       | +                        | +                           |                        | +                      |                                 | Cas-témoins                  |
| Cragle 1985 [17]         | +                        |                             |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Shy 1985 [17]            |                          |                             |                        | +                      |                                 | Cas-témoins                  |
| Zierler 1986 [18]        | +                        | +                           |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Cantor 1987 [19]         | +                        | +                           | +                      | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Young 1987 [20]          | +                        | +                           |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Zierler 1988 [21]        |                          | +                           |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Lynch 1989 [22]          |                          | +                           |                        | +                      |                                 | Cas-témoins                  |
| Morris 1992 [3]          |                          | +                           | +                      | +                      |                                 | Meta-analyse                 |
| Mc Geehin 1993 [23]      |                          | +                           | +                      | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Cantor 1995 [24]         |                          | +                           |                        |                        |                                 | Cas-témoins                  |
| Marrett 1995 [25]        |                          |                             |                        | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| King 1996 [26]           |                          | +                           | +                      | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Freedman 1997 [27]       |                          |                             | +                      | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Cantor 1998 [28]         |                          |                             | +                      |                        | +                               | Cas-témoins                  |
| Koivusalo 1997 [29]      |                          | +                           |                        |                        |                                 | Cohorte                      |
| Koivusalo 1998 [30]      |                          |                             | +                      |                        |                                 | Cas-témoins                  |
| Hildesheim 1998 [31]     |                          |                             | +                      | +                      | +                               | Cas-témoins                  |
| Yang 1998 [32]           |                          |                             | +                      |                        |                                 | Écologique                   |
| Cantor 1999 [33]         |                          |                             | +                      |                        |                                 | Cas-témoins                  |
| Infante-Rivard 2001 [34] |                          |                             | +                      |                        |                                 | Cas-témoins                  |

B - Etudes sur la reprotoxicité (reproduction et développement embryo-fœtal)

|                         | <b>Reif<br/>(1996)</b> | <b>Nieuwenhuijsen<br/>(2000)</b> | <b>Graves<br/>(2001)</b> | <b>EPA*<br/>(2001)</b> | <b>IPCS<br/>(2002)</b> | <b>Health<br/>Canada<br/>(2000)</b> | <b>Design de<br/>l'étude</b> |
|-------------------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Aschengrau 1989 [35]    |                        |                                  | +                        |                        | +                      |                                     | Cas-témoins                  |
| Bove 1992 [36]          |                        |                                  |                          |                        |                        | +                                   | Revue                        |
| Kramer 1992 [37]        | +                      | +                                | +                        |                        |                        | +                                   | Cas-témoins                  |
| Aschengrau 1993 [35]    | +                      | +                                | +                        |                        | +                      | +                                   | Cas-témoins                  |
| Bove 1995 [36]          | +                      | +                                | +                        | +                      |                        |                                     | Revue                        |
| Savitz 1995 [38]        | +                      | +                                | +                        | +                      | +                      | +                                   | Cas-témoins                  |
| Kanitz 1996 [39]        |                        | +                                | +                        | +                      | +                      | +                                   | Etude transversale           |
| Gallagher 1998 [40]     |                        | +                                | +                        | +                      |                        |                                     | Cohorte                      |
| Klotz 1998 [41]         |                        | +                                | +                        |                        |                        |                                     | Cas-témoins                  |
| Waller 1998 [42]        |                        | +                                | +                        |                        |                        |                                     | Cohorte                      |
| Dodds 1999 [43]         |                        | +                                | +                        | +                      |                        |                                     | Cohorte                      |
| Magnus 1999 [44]        |                        | +                                | +                        | +                      |                        |                                     | Cohorte<br>rétrospective     |
| Yang 2000 [45]          |                        |                                  | +                        | +                      |                        |                                     | Cohorte<br>rétrospective     |
| Kallen 2000 [46]        |                        |                                  |                          | +                      |                        |                                     | Cohorte                      |
| King 2000 [47]          |                        |                                  | +                        | +                      |                        |                                     | Cohorte                      |
| Nieuwenhuijsen 2000 [4] |                        |                                  |                          | +                      |                        |                                     | Revue                        |
| Reif 2000 [48]          |                        |                                  |                          | +                      |                        |                                     | Revue                        |

\* dans la limite des informations disponibles sur Internet



Tableau 2. Description qualitative des revues sur les SPC

| Référence                               | Types d'études  | Prise en compte qualité des études | Analyse biais de publication | Forces et faiblesses  |
|---|---|------------------------------------|------------------------------|---|
| Morris <i>et al.</i> (1992) (K)*        | Etudes épidémiologiques :<br>1 cohorte et 9 cas témoins | oui                                | oui                          | Très bonne qualité méthodologique   |
| Koivusalo <i>et al.</i> (1997) (K)      | 26 études toxicologiques,<br>14 études épidémiologiques | incomplet                          | non                          | Nombreuses études, quasi-exhaustive mais pas de lecture critique ni de précisions méthodologiques |
| Boorman <i>et al.</i> (1999) (K et R)** | 7 études toxicologiques                                 | non                                | non                          | Bonne discussion des limites des études mais manque de précision méthodologique                   |
| Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2000) (R) | 15 études toxicologiques,<br>10 études épidémiologiques | oui                                | non                          | Bonne description des études mais manque d'informations méthodologiques                           |
| Graves <i>et al.</i> (2001) (R)         | 29 études toxicologiques,<br>13 épidémiologiques        | oui                                | oui                          | Synthèse exhaustive, récente, et critique mais manque d'informations méthodologique               |
| Reif <i>et al.</i> (1996) (R)           | 4 études épidémiologiques                               | oui                                | non                          | Peu d'études et pas de précision méthodologique mais bonne description des limites des études     |
| EPA (2001)                              | Difficile à chiffrer,<br>au moins 25 épidémiologiques   | incomplet                          | non                          | Exhaustif, informations +++++   |
| IPCS (2002)                             | 28 épidémiologiques,<br>très nombreuses toxicologiques  | incomplet                          | non                          | Exhaustif, informations +++++   |
| Health Canada (2000)                    | 19 toxicologiques<br>21 épidémiologiques                | non                                | non                          | Bonne description des études,<br>mais manque d'informations méthodologiques                       |

\* effet cancérogène

\*\* effet réprotoxique

## II. Substances générées par la chloration de l'eau

### 1. La chloration

La chloration peut avoir lieu au niveau du captage, du refoulement ou de la distribution, avec de l'eau de javel ou du chlore gazeux. Par réaction avec la matière organique et les bromures contenus dans l'eau brute, le chlore conduit à la formation de sous-produits dont les principaux sont les trihalométhanes chlorés et bromés (essentiellement le chloroforme, le bromoforme, le dichlorobromométhane et le dibromochlorométhane) ainsi que des halogénoacétates, des halogénoacétonitriles et des haloaldéhydes. Les concentrations de SPC mesurés dans l'eau sont liées à l'intensité des réactions physico-chimiques conditionnées notamment par la dose de chlore ajoutée, le pH, le temps de contact et la température.

### 2. Inventaire des SPC

En cumulant les substances analysées par les études synthétisées dans les six revues et les trois rapports sélectionnés et celles mentionnées dans un rapport d'atelier canadien de la Direction générale de la santé publique [48], il est possible de dresser une liste des substances d'intérêt. Le tableau 3 présente cette liste et permet par ailleurs de visualiser les différentes substances étudiées au sein de chacune des revues de la littérature.

On notera que :

- dans les études épidémiologiques, le vecteur d'exposition est le plus souvent l'eau chlorée, seuls les THM sont parfois individualisés et une seule étude individualise le chloroforme parmi les THM ;
- dans les études toxicologiques, les substances les plus étudiées sont les THM avec le chloroforme, le bromodichlorométhane, le dibromochlorométhane, le bromoforme et les acides haloacétiques (HAA) avec essentiellement l'acide dichloroacétique et l'acide trichloroacétique.

Tableau 3. Les substances étudiées dans les revues et les rapports

| Substance  | Morris<br>(1992) (K) | Koivusalo<br>(1997) (K) | Reif<br>(1996) (R) | Nieuwenhuijsen<br>(2000) (R) | Graves<br>(2001) (R) | Boorman<br>(1999) | EPA<br>(2001) | IPCS<br>(2002) | Health Canada<br>(2000) |
|--|----------------------|-------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------|-------------------|---------------|----------------|-------------------------|
| <b>Trihalométhanes</b>                           |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| Chloroforme (trichlorométhane)                   | X                    |                         |                    | X                            | X                    | X                 | X             | X              | X                       |
| Bromodichlorométhane                             | X                    |                         |                    | X                            | X                    | X                 | X             | X              | X                       |
| Dibromochlorométhane (chlorodibromométhane)      | X                    |                         |                    | X                            | X                    | X                 | X             | X              | X                       |
| Bromoforme (tribromométhane)                     | X                    |                         |                    | X                            | X                    | X                 | X             | X              | X                       |
| <b>Acides haloacétiques</b>                      |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| Acide dichloroacétique                           | X                    |                         |                    | X                            | X                    | X                 | X             | X              | X                       |
| Acide trichloroacétique                          | X                    |                         |                    | X                            | X                    | X                 | X             | X              | X                       |
| Acide bromodichloroacétique                      |                      |                         |                    | X                            | X                    |                   | X             |                | X                       |
| Acide monobromoacétique                          |                      |                         |                    |                              | X                    |                   | X             |                | X                       |
| Acide bromochloroacétique                        |                      |                         |                    |                              | X                    |                   | X             |                | X                       |
| Acide monochloroacétique                         |                      |                         |                    |                              | X                    |                   | X             |                | X                       |
| Acide dibromoacétique                            |                      |                         |                    | X                            | X                    | X                 | X             |                | X                       |
| Acide tribromoacétique                           |                      |                         |                    |                              | X                    |                   | X             |                |                         |
| <b>Haloacétonitriles</b>                         |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| Dichloroacétonitrile                             | X                    |                         |                    | X                            | X                    |                   | X             |                |                         |
| Bromochloroacétonitrile (dibromoacétonitrile)    | X                    |                         |                    |                              | X                    | X                 | X             |                | X                       |
| Trichloroacétonitrile                            |                      |                         |                    | X                            | X                    |                   | X             |                |                         |
| Bromodichloroacétonitrile                        |                      |                         |                    |                              | X                    |                   | X             |                | X                       |
| Bromoacétonitrile                                |                      |                         |                    |                              | X                    |                   | X             |                | X                       |
| Dibromoacétonitrile                              |                      |                         |                    |                              | X                    | X                 | X             |                | X                       |
| Tribromoacétonitrile                             |                      |                         |                    |                              | X                    |                   | X             |                | X                       |
| <b>Haloaldehydes</b>                             |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| <b>Halocétones</b>                               |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| 1,1 dichloropropanone                            |                      |                         |                    |                              |                      |                   | X             |                |                         |
| 1,1,1 trichloropropanone                         |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| 1,3 dichloropropanone                            |                      |                         |                    |                              |                      |                   | X             |                |                         |
| <b>Autres</b>                                    |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| 3chloro4dichloromethyl5hydroxy2(5H)furanone (MX) |                      | X                       |                    |                              |                      | X                 | X             |                |                         |
| Chlorate   |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| Chloropicrine                                    |                      |                         |                    |                              |                      |                   |               |                |                         |
| Chloral hydrate                                  |                      |                         |                    | X                            |                      |                   |               |                | X                       |
| Chlorophenols                                    |                      |                         |                    | X                            | X                    |                   |               |                |                         |

K : effet cancérogène ; R : effet reprotoxique

### III. Effets cancérigènes des SPC

Les résultats sont issus d'études expérimentales et en population humaine. Les tableaux 4 et 5 rassemblent les principales connaissances. Des détails et explications sont fournis dans les paragraphes qui suivent.

#### 1. Indicateurs d'exposition globaux

La plupart des études sont de type cas-témoins et portent sur la population générale ; il n'y a pas de sous-groupes particuliers de population étudiés. Les cancers les plus fréquemment associés à une exposition aux SPC sont ceux localisés au niveau de la vessie, du rectum et du colon. La force des associations est faible, les risques relatifs (RR) ou les odds ratios (OR) restant généralement inférieurs à 2 (tableau 4).

Qualitativement ou quantitativement, dans les études épidémiologiques, l'exposition des populations est souvent estimée de manière globale pour l'ensemble des SPC (les auteurs parlent d'eau chlorée) ou pour une famille en particulier, la plus souvent retenue étant celle des trihalométhanes (THM). Ainsi, il n'est pas possible d'individualiser l'influence de l'une ou l'autre des substances dans la survenue des pathologies.

Très souvent, la dose d'exposition est calculée à partir de la quantité d'eau ingérée ; l'inhalation et le passage cutané sont décrits comme pouvant contribuer à la dose totale d'exposition sans que leur contribution relative soit chiffrée. De plus, il est nécessaire d'évaluer cette exposition de façon rétrospective, les cancers suspectés pouvant survenir après 30 à 40 ans d'exposition.

Selon l'IPCS, les données épidémiologiques sont insuffisantes pour parler d'une relation causale entre cancer et consommation prolongée d'eau traitée par le chlore ; les relations dose-réponse restent éparses et non validées.

##### 1.1. Cancer de la vessie

- La relation entre cancer de la vessie et exposition aux SPC a été analysée par 2 études de cohorte et 11 études cas-témoins ;
- un risque relatif (RR) de 1,21 (IC95 % : 1,09-1,34) a été estimé à travers la méta-analyse de Morris [3]. Ce risque variait de 0,98 à 3,1 selon les études. Cette association a été démontrée pour une durée d'exposition supérieure à 30 ans. Quelles que soient les comparaisons testées (fumeurs/non fumeurs et hommes/femmes), les résultats sont incohérents d'une étude à l'autre ;
- les principaux marqueurs d'une exposition aux SPC sont «eau chlorée» et «concentrations en THM». Plusieurs indicateurs quantifient l'exposition : les THM, l'activité mutagénique, un index d'exposition croisant la durée de résidence avec le lieu de résidence et les données de concentrations dans l'eau ; d'autres indicateurs restent qualitatifs : (i) « eau chlorée *versus* eau chloraminée », (ii) « eau de surface *versus* eau souterraine » construits à partir du lieu de résidence signalé sur les certificats de décès ;
- peu d'études ont analysé une relation dose-réponse et on ne peut dégager de cohérence entre les études, car les concentrations seuils ou les intervalles de concentrations testés par les auteurs étaient très divers. On notera qu'à défaut d'une relation dose-réponse, une relation avec la durée d'exposition a pu être mise en évidence ;
- les facteurs de confusion pris en compte étaient l'âge, le sexe, le tabac, le niveau d'éducation ou la profession et le lieu de résidence ;
- aucune interprétation causale n'a été envisagée dans ces études. Toutefois en 1998, l'EPA a estimé un risque attribuable de cancer de la vessie de 2 à 17 %, soit 1 100 à 9 300 cas annuels sur les 54 500 nouveaux cas de cancers de la vessie attendus par le National Cancer Institute. Cette estimation comportait cependant, une grande incertitude (prévalence du cancer de la vessie, prévalence de l'exposition).

Tableau 4. Effets cancérigènes des SPC chez l'homme

| Références              | Indicateur                  | Vessie                           | Colon            | Rectum           | Autres   |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------------------|------------------|--|
| Morris (1992) [3]       |                             | 1,21 (1,09-1,34)                 | 1,11 (0,91-1,37) | 1,38 (1,01-1,87) |  |
| Koivusalo (1997) [6]    | eau surface chlorée         |                                  |                  | 1,38 (1,03-1,85) | œsophage : 1,90 (1,02-3,52)<br>sein : 1,11 (1,01 - 1,22)<br>gastro-intestinal ; urinaire |
| Koivusalo (1998) [30]   | activité mutagénique        | chez la femme : 1,48 (1,01-2,18) |                  |                  |  |
| Lynch (1989)* [22]      | eau chlorée                 | p=0,038                          |                  |                  |  |
| Freedman (1997) [27]    | eau de surface chlorée      | + fumeurs                        |                  |                  |  |
| Gottlieb (1982) [14]    | eau surface / souterraine   |                                  |                  | +                |  |
| Yang (1998) [32]        | chloration réseau municipal | +                                |                  | +                | poumon<br>rein   |
| Zierler (1986) [18]     | eau chlorée                 | 1,7 (1,3-2,2)                    |                  |                  |  |
| Cantor (1987) [19]      | THM niveau individuel       | 1,43 (1,23-1,67)                 |                  |                  |  |
| McGeehim (1993)* [23]   | THM                         | +                                |                  |                  |  |
| King (1996)* [26]       | THM >50 µg/L                | 1,63 (1,08-2,46), FAR 14-16 %    |                  |                  |  |
| Cantor (1998)* [28]     | THM                         | + hommes fumeurs                 |                  |                  |  |
| Cantor (1987) [19]      | THM niveau individuel       | 1,43 (1,23-1,67)                 |                  |                  |  |
| Hildesheim (1998)* [31] | THM                         |                                  | -                | 2,4 (1,5-4)      |  |
| Young (1987)* [20]      | THM (modélisation)          |                                  | -                |                  |  |
| Kanarek (1982) [15]     | THM                         |                                  | 2,81             |                  |  |
| King (2000)* [47]       | THM                         |                                  | 1,53 (1,13-2,09) |                  |  |
| Wilkins (1981) [12]     | chloroforme                 | + chez homme                     |                  |                  | sein : 2,27 (1,16-4,89)<br>foie chez la femme<br>foie et voies urinaires                 |
| Lawrence (1984) [16]    | chloroforme                 |                                  | -                |                  |  |

\* relation avec la durée d'exposition ; + association positive ; - pas d'association ; ( ) intervalle de confiance à 95 % ; FAR : Fraction attribuable du risque

Tableau 5. Effets cancérogènes des SPC chez l'animal

| Substance<br>THM                                 | Voie d'exposition | Doses expérimentales | Effets   | Références  |
|--|-------------------|----------------------|--|---|
| Chloroforme (trichlorométhane)                   | orale             |                      | K foie, rein (rongeurs)  | Bull (1995)   |
| Bromodichlorométhane                             |                   |                      | K rein et intestin (rat male et femelle),<br>K rein (souris male) et foie (souris femelle) |   |
| Dibromochlorométhane                             | orale             |                      | K colon (souris)   | NTP (1987)  |
| Bromoforme                                       | orale             |                      | K colon (rat)  | Dunnick (1987)  |
|  | orale             |                      | K foie (souris femelle)  | NTP (1987), Dunnick (1985),<br>Dunnick (1993), NTP (1989) |
|  | orale             |                      | K colon (rat femelle)  |   |
| <b>HAA</b>                                       |                   |                      |  |   |
| Acide dichloroacétique                           |                   |                      | K foie (rat, souris)   | Daniel (1992), Herren (1987), DeAngelo (1999)<br>(1991)   |
| Acide trichloroacétique                          |                   | 168mg/kg/j           | K foie   | Deangelo (1999)   |
| Acide bromodichloroacétique                      |                   |                      | K foie (souris)  | Bull (1990), Peirera (1993)                               |
| Acide bromoacétique                              |                   |                      | mutagène (salmonella)  | Giller (1997)   |
| Acide bromochloroacétique                        |                   |                      | mutagène (salmonella)  | Morita (1997)   |
|  |                   |                      | K foie (souris)  | Parrish (1993)  |
| <b>Haloacétonitriles</b>                         |                   |                      |  |   |
| Dichloroacétonitrile                             |                   |                      | mutagène (salmonella)  | Bull (1985)   |
|  |                   |                      | effet sur ADN lymphoblastes  | Daniel (1986)   |
| Bromochloroacétonitrile<br>(dibromoacétonitrile) |                   |                      | pas d'effet (rat)  | Bull (1985)   |
|  |                   |                      | mutagène (salmonella)  | Mortelmans (1985)   |

## 1.2. Cancer colorectal

- La relation entre cancer colorectal et exposition aux SPC a été analysée par 14 études cas-témoins ;
- les résultats sont plus concluants pour le cancer du rectum que pour le cancer du colon (5 études statistiquement significatives pour le cancer du rectum et 3 pour le cancer du colon). La méta-analyse de Morris [3] calcule un RR de 1,38 pour le cancer du rectum et de 1,11 (IC95 % : 0,91-1,37) pour le cancer du colon. La validité de cette relation est controversée ;
- l'exposition aux SPC est en général qualifiée par le type de ressource (eau de surface ou souterraine) et l'utilisation ou non de la chloration. Plus récemment, des expositions historiques ont été modélisées sur la teneur en THM ou en composants mutagéniques ;
- certains auteurs ont établi une relation dose-réponse pour le cancer du rectum et/ou du colon. D'autres, en revanche, n'ont pu mettre en évidence ce type de relation. Les données chiffrées ne sont en général pas disponibles sauf dans l'étude publiée par Marrett [25]. Le risque de cancer du colon augmente avec la dose : il est de 1,68 pour des concentrations supérieures à 50 µg/L et de 2,10 pour des concentrations de 75 µg/L ;
- les facteurs de confusion pris en compte étaient l'âge, le sexe, le tabac, le niveau d'éducation, le lieu de résidence, la densité de la population [16] ou encore la nutrition ;
- la causalité n'a pas été analysée ; seule l'étude de King fournissait quelques éléments (relation dose-réponse, durée d'exposition, robustesse des conclusions par sous-groupe).

## 1.3. Autres cancers

- Les autres cancers étudiés sont les cancers du rein, du pancréas, du foie, de l'appareil urinaire, du sein, de l'œsophage et les lymphomes ;
- la meta-analyse de Morris n'a pas mis en évidence de relation statistiquement significative sur ces autres types de cancer. Les études finlandaises ont suggéré une relation avec le cancer du rein, du pancréas et les lymphomes. L'étude de Wilkins [12] a montré un résultat significatif avec le cancer du sein (OR = 2,27 [IC : 1,16-4,89]), mais pas avec le cancer du foie, de l'appareil urinaire ou du rein ;
- selon les études, l'exposition est essentiellement appréciée par les consommations de l'eau de surface chlorée *versus* l'eau souterraine, l'eau non chlorée ou l'eau chloraminée. Une étude récente finlandaise montre une relation dose-réponse pour les cancers de l'œsophage et du sein ;
- les études ne permettent pas de conclure à une relation causale car, soit il s'agissait d'études écologiques, soit leurs résultats étaient contradictoires selon le sexe.

## 2. Substances prises individuellement

Ce chapitre rapporte pour chacune des substances identifiées précédemment, les connaissances acquises sur leur cancérogénicité. Les informations présentées sont : la classification par l'IARC et l'US EPA, la nature des études ayant généré les connaissances disponibles (animales ou humaines), les localisations cancéreuses, la ou les voies d'exposition conduisant à la survenue de cancers et le mécanisme d'action de la substance.

### 2.1. THM

#### 2.1.1. Chloroforme

- C'est la substance la plus étudiée. Classée cancérogène possible (2B) selon l'IARC et cancérogène probable (B2) par l'US EPA ; à des degrés différents, ces deux organismes considèrent que les preuves sont insuffisantes chez l'homme à ce jour, mais probantes chez l'animal ;
- les voies d'exposition conduisant à la survenue de tumeurs cancéreuses sont l'ingestion et l'inhalation. Aucune description n'a été publiée sur l'implication de la voie cutanée ;
- chez l'animal, les cancers les plus fréquemment décrits sont ceux du foie et du rein après une exposition chronique par gavage des animaux ;

- chez l'homme, seul l'étude de Lawrence [16] ne tient compte que de l'exposition au chloroforme (et pas aux autres SPC) ; elle n'a pas pu mettre en évidence de lien avec le cancer colorectal. Une étude de Linde et Mesnick (1979) sur les causes de décès des anesthésistes exposés au chloroforme (sans quantification de l'exposition) se basait sur les certificats de décès des personnes exposées entre 1880 et 1890 et décédées entre 1930 et 1946. La comparaison des certificats de décès entre le groupe présumé exposé et plusieurs groupes témoins ne permet pas d'exclure une possible association entre cancer et exposition au chloroforme ;
- il agirait, soit par un mécanisme génotoxique seulement après une exposition massive, soit après une altération cellulaire qui conduirait à une prolifération cellulaire. Des controverses subsistent.

### 2.1.2. Bromodichlorométhane

- Classification 2B de l'IARC et B2 pour l'US EPA fondée sur des données suffisantes chez l'animal mais pas chez l'homme ;
- les voies d'exposition étudiées sont la voie orale (gavage par huile de maïs chez les rats et ingestion d'eau potable) et la voie intrapéritonéale ;
- chez l'animal, les cancers rapportés sont ceux : du colon chez la souris et le rat après gavage, du rein et du foie chez la souris. Lorsque le vecteur de contamination est l'eau, aucune augmentation des tumeurs hépatiques n'est observée ;
- chez l'homme, aucune étude épidémiologique n'est disponible ;
- le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

### 2.1.3. Dibromochlorométhane

- Classification 3 (inclassable) de l'IARC et C pour l'US EPA (cancérogène possible pour l'homme) ;
- la voie d'exposition étudiée chez l'animal est l'ingestion parfois par gavage ;
- chez l'animal, ce composé ne semble pas être associé à la survenue de cancers chez le rat ; il provoque des cancers du foie chez la souris femelle dans des études de gavage ;
- chez l'homme, il n'y a pas de données épidémiologiques spécifiques à ce composé ;
- le mécanisme d'action n'est pas encore bien connu.

### 2.1.4. Bromoforme

- Classification 3 (inclassable) de l'IARC et B2 pour l'US EPA (cancérogène probable pour l'homme), fondée sur des données inadéquates pour l'homme mais probantes chez l'animal ;
- les voies d'exposition étudiées sont la voie orale et péritonéale ;
- chez l'animal, il cause le cancer du colon chez les rats femelles ;
- chez l'homme, il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques concernant le bromoforme ;
- le mécanisme d'action n'est pas encore bien connu.

## 2.2. Acides haloacétiques

### 2.2.1. Dichloroacétate

- Classification 3 (inclassable) de l'IARC et B2 pour l'US EPA (cancérogène probable) ;
- la voie d'exposition étudiée chez l'animal est la voie orale (gavage et ingestion d'eau) ;
- chez l'animal, il induit des tumeurs du foie chez le rat et la souris. Une étude récente a montré un nombre accru d'hépatocarcinomes chez les souris avec de l'eau contenant du dichloroacétate pendant 90 à 100 semaines à des doses de 168 mg/kg/j ;
- chez l'homme, il n'y a pas de données épidémiologiques spécifiques à ce composé ;
- le mode d'action cancérogène serait une modification des voies de signalisation intracellulaires.



### 2.2.2. Trichloroacétate

- Classification 3 (inclassable) de l'IARC et C pour l'US EPA (cancérogène possible) ;
- la voie d'exposition étudiée chez l'animal est la voie orale (gavage et par ingestion d'eau de boisson) ;
- chez l'animal, il provoque le cancer du foie chez la souris mais pas chez le rat ;
- chez l'homme, il n'y a pas de données épidémiologiques spécifiques à ce composé ;
- la cancérogénicité pourrait être due à une prolifération des peroxysomes hépatiques.

### 2.2.3. Bromochloroacétate

- Ni l'IARC, ni l'EPA ne l'ont classé ;
- la voie d'exposition étudiée chez l'animal est la voie orale (ingestion d'eau de boisson) ;
- chez l'animal, les localisations cancéreuses se situent au niveau du foie et du rein ;
- il n'y a pas de données en population humaine ;
- ce composé est mutagénique pour *Salmonella* Typhimurium et induit des dégâts oxydatifs sur l'ADN dans le foie des souris ayant ingéré de l'eau traitée.

### 2.2.4. Dibromoacétate

- Ni l'IARC, ni l'EPA ne l'ont classé ;
- la voie d'exposition étudiée chez l'animal est la voie orale (ingestion d'eau de boisson) ;
- chez l'animal, il peut induire le cancer du colon chez le rat ;
- il n'y a pas de données épidémiologiques spécifiques ;
- cette substance est responsable de mutagénicité sur *Salmonella* Typhimurium et entraîne des dégâts sur l'ADN mais aucun effet clastogénique sur les tests micronucleus.

### 2.2.5. Bromodichloroacétate

Aucune donnée toxicologique n'est disponible pour ce composé dans les bases de données consultées.

## 2.3. Haloacétonitriles

### 2.3.1. Dichloroacétonitrile

- Classification 3 (inclassable) de l'IARC (1991,1999) et C (cancérogène possible) pour l'US EPA ;
- chez l'animal, pas d'études de cancérogenèse. Seuls des tests démontrant une mutagénicité ont été menés ;
- il n'y a pas d'études en population humaine ;
- il peut être mutagène et induire des échanges de chromatides sœurs dans les cellules des mammifères selon l'IARC.

### 2.3.2. Bromochloroacétonitrile

- Classification 3 (inclassable) de l'IARC et non renseigné par l'US EPA ;
- chez l'animal, pas d'études de cancérogenèse. Seuls, des tests démontrant une faible mutagénicité sur salmonelles ont été menés ;
- il n'y a pas d'études en population humaine ;
- il peut être mutagène et induire des échanges de chromatides sœurs dans les cellules des mammifères selon l'IARC.

## 2.4. Halohydroxyfuranones

Le seul composé de cette famille sur lequel des données sont disponibles est le «3-chloro-4-dichlorométhyl-5-hydroxy-2-(5H)-furanone» ou MX.

- Classification 2B (cancérogène possible) par l'IARC, non renseigné pour l'US EPA ;
- pas d'études animales de cancérogenèse ; une activité mutagène a été démontrée ; ce composé serait responsable d'une grande partie de la mutagénicité de l'eau de boisson ;
- il n'y a pas de données humaines disponibles ;
- ce composé peut induire des échanges de chromatides sœurs.

## 2.5. Halocétones et Haloaldéhydes

Aucune donnée toxicologique n'est retrouvée dans les bases de données consultées, concernant ces deux familles de composés.

## 3. Les VTR

La population peut être exposée aux SPC, plus ou moins intensément, par toutes les voies d'exposition classiques. La recherche des VTR, dans les bases de données décrites en introduction, s'appliquera à recenser et analyser toutes celles qui ont été construites pour les voies orale, respiratoire et cutanée. On notera que seules les substances pour lesquelles des VTR ont été répertoriées sont citées. L'absence d'une substance dans la liste signifie qu'aucune VTR n'a été retrouvée dans les bases de données consultées à la date du 1<sup>er</sup> septembre 2003. Le tableau 6 récapitule les VTR disponibles.

### 3.1. VTR pour la voie orale

#### 3.1.1. Chloroforme

L'US-EPA a fixé une RfD à **0,01 mg/kg/j**. L'effet critique retenu est l'élévation d'une enzyme hépatique (SGPT) et l'apparition de cellules grassieuses. Cette institution considère que cet effet critique est un effet précurseur d'atteintes plus sévères telles que la prolifération hyperplasique. Ainsi, l'US EPA reconnaît que cette VTR peut également protéger la survenue du cancer.

Plusieurs approches ont conduit à cette VTR :

- en 1987, à partir de l'étude de Heywood (1979) avec un LOAEL de 15 mg/kg/j pour des effets hépatotoxiques chez le chien et un facteur d'incertitude de 1 000 (10 pour le LOAEL, 10 pour le facteur intra espèce, et 10 pour le facteur inter espèce) ;
- en 2001, à partir de la même étude de Heywood (1979) avec une BMD («benchmark dose») de 1 mg/kg/j et un facteur d'incertitude de 100 (10 pour le facteur inter espèce et 10 pour le facteur intra espèce) ;
- l'US-EPA a construit un LED<sub>10</sub> de 23 mg/kg/j à partir de l'étude de Jorgenson [49] sur les tumeurs rénales chez le rat exposé par l'eau de boisson, et a comparé ce LED<sub>10</sub> à la RfD construite pour les effets non cancérogènes liés à une exposition chronique par voie orale. Une « marge d'exposition » de 2000 a été considérée comme suffisante [75].

L'IPCS (OMS) propose en 1998 une TDI de **0,01 mg/kg/j** construite pour les tumeurs du foie chez la souris, sur la base d'un mécanisme à seuil (Larson 1994). Un NOAEL de 10 mg/kg/j pour la cytotoxicité et les proliférations cellulaires chez la souris a été déterminé et divisé par un facteur d'incertitude de 1 000 (10 pour la variabilité humaine, 10 pour la transposition inter espèce et 10 pour la gravité de l'effet et la durée de l'étude subchronique à chronique).

Comme l'US-EPA, l'ATSDR propose en 1997 une MRL de **0,01 mg/kg/j** pour des effets hépatotoxiques chez le chien à partir de l'étude de Heywood [76]. La construction de cette valeur est identique à celle précisée par l'US-EPA.

L'ATSDR indique que de nombreuses études ont examiné les différents effets toxiques du chloroforme (y compris les effets cancérigènes) et précise que ces effets surviennent pour des concentrations supérieures à la MRL orale retenue. Ceci rejoint l'argumentation de l'US-EPA sur l'effet protecteur de la valeur de la RfD ci-dessus. L'ATSDR ne répond pas explicitement sur une éventuelle protection des effets cancérigènes par le respect de la MRL.

L'OEHHA en 1990 met à disposition un ERU de **0,031 (mg/kg.j)<sup>-1</sup>** [77]. Cette valeur a été établie à partir des résultats d'études visant à estimer le potentiel cancérigène du chloroforme chez l'animal. Il a été calculé à partir des résultats de quatre études et en intégrant une modélisation PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic).

### 3.1.2. Bromodichlorométhane

L'US-EPA a retenu un ERU de **6,2 10<sup>-2</sup> (mg/kg/j)<sup>-1</sup>** fondé sur une méthode de construction sans seuil. Il représente la pente de la droite la plus sensible parmi celles estimées selon la nature du cancer. L'étude support est celle menée par le National Toxicologic Program [78] sur les tumeurs rénales et de l'intestin chez le rat ou la souris exposé par gavage.

### 3.1.3. Dibromochlorométhane

L'US-EPA propose en 1992 un ERU de **8,4 10<sup>-2</sup> (mg/kg/j)<sup>-1</sup>** fondé sur une méthode de construction sans seuil à partir de l'étude du National Toxicologic Program [79] sur les tumeurs du foie chez la souris exposée par gavage.

### 3.1.4. Bromoforme

L'US-EPA propose en 1991, un ERU de **7,9 10<sup>-3</sup> (mg/kg/j)<sup>-1</sup>** fondé sur une méthode de construction sans seuil à partir de l'étude du National Toxicologic Program [80] sur les tumeurs du foie chez la souris exposée par gavage.

## 3.2. VTR pour la voie respiratoire

### 3.2.1. Chloroforme

L'US-EPA propose un ERU de **2,3 10<sup>-5</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>** en s'appuyant sur le modèle « multistage linearized ». Le cancer considéré est un carcinome hépatique observé chez la souris [81]. Une réévaluation de cette donnée par l'US-EPA est en cours.

L'OEHHA (2002) propose un ERU de **5,3 10<sup>-6</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>**. Cette valeur est issue des études ayant servi à l'élaboration de l'ERU oral défini par l'OEHHA. Il ne s'agit pas d'une dérivation stricte voie à voie du fait de la prise en compte par les modèles pharmacocinétiques, des phénomènes d'absorption et de métabolisme inhérents à chacune des voies d'exposition considérées.

On notera que l'ATSDR propose, depuis 1997, une VTR de **0,02 ppm (soit 0,098 mg/m<sup>3</sup>)** construite sur la survenue d'hépatite toxique (hépatomégalie et augmentation d'enzymes hépatiques). Elle résulte du LOAEL de 2 ppm divisé par un facteur de sécurité de 100 (10 pour l'utilisation du LOAEL et 10 pour la variabilité humaine) à partir de l'étude de Bomski [82]. Rien ne stipule la protection par cette MRL de la survenue d'effets cancérigènes.

### 3.2.2. Bromoforme

L'US-EPA propose en 1991 un ERU de **1,1 10<sup>-6</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>** calculé à partir de celui de la voie orale de l'étude du NTP (1988) sur les tumeurs du foie chez la souris à partir d'un modèle sans seuil.

## 3.3. VTR pour la voie cutanée

Aucune VTR, quel que soit le composé, n'a été construite par les organismes qualifiés.

Tableau 6. Valeurs toxicologiques de référence cancérigènes des SPC

| Substance             | Source       | Voie d'exposition | VTR   | Date | Etude de référence | Espèce          | Durée d'exposition                           | Organe cible et effet critique                        | Modèle d'extrapolation | Dose critique       | Facteur d'incertitude |
|-----------------------|--------------|-------------------|---|------|--------------------|-----------------|--|---|------------------------|---------------------|-----------------------|
| Chloroforme           | ATSDR (MRL)  | orale             | 0,01 mg/kg/j  | 1997 | [76]               | chien           | 7,5 ans                                      | foie<br>- ↑ TGP<br>- formation graisseuse hépatocytes |                        | LOAEL<br>15mg/kg/j  | 1000                  |
|                       | US-EPA (RfD) | orale             | 0,01 mg/kg/j  | 1987 | [76]               | chien           | 7,5 ans                                      | foie<br>- ↑ TGP<br>- formation graisseuse hépatocytes |                        | LOAEL<br>15 mg/kg/j | 1000                  |
|                       | US-EPA (ERU) | inhalation        | 2,3 10 <sup>-5</sup> µg/m <sup>3</sup>                  | 2001 | [81]               | souris (gavage) | 2 ans  | foie<br>- ↑ TGP<br>- formation graisseuse hépatocytes | LMS                    | BMDL10<br>1 mg/kg/j | 100                   |
|                       | OMS          | orale             | 0,01 mg/kg/j  | 1998 | [83]               | souris          | 3 semaines                                   | foie<br>Carcinome hépatocellulaire                    |                        | NOAEL<br>10 mg/kg/j | 1000                  |
|                       | OEHHA        | orale             | 0,031 (mg/kg/j) <sup>-1</sup>                           | 1990 | [77] <sup>1</sup>  | souris rat      | Variable selon études (de 78 à 180 semaines) | foie, rein  | LMS+PBPK               |                     |                       |
|                       | US-EPA (ERU) | inhalation        | 5,3 10 <sup>-6</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup> | 1990 | [77] <sup>1</sup>  | souris rat      | Variable selon études (de 78 à 180 semaines) | foie, rein  | LMS+PBPK               |                     |                       |
| Bromodichloro méthane | US-EPA (ERU) | orale             | 6,2x10 <sup>-2</sup> (mg/kg/j) <sup>-1</sup>            | 1993 | [78]               | souris rat      | 2 ans  | rein  | LMS                    |                     |                       |
| Dibromochloro méthane | US-EPA (ERU) | orale             | 8,4x10 <sup>-2</sup> (mg/kg/j) <sup>-1</sup>            | 1992 | [79]               | souris rat      | 2 ans  | foie  | LMS                    |                     |                       |
| Bromoforme            | US-EPA (ERU) | orale             | 7,9x10 <sup>-3</sup> (mg/kg/j) <sup>-1</sup>            | 1991 | [80]               | rat             | 2 ans  | colon   | LMS                    |                     |                       |
|                       | US-EPA (ERU) | inhalation        | 1,1x10 <sup>-6</sup> (µg/m <sup>3</sup> ) <sup>-1</sup> | 1991 | [80]               | rat             | 2 ans  | colon   | LMS                    |                     |                       |

<sup>1</sup> Prise en compte des études de Jorgenson *et al.* (1985), NCI (1976), Roe *et al.* (1979) et Tumasonis *et al.* (1985) selon une procédure linéaire sans seuil et utilisation d'un modèle PBPK.

### 3.4. Conclusion

Concernant les VTR fixées pour la voie orale, à l'exception du bromodichlorométhane, il est nécessaire de s'interroger sur un éventuel choix de VTR car les sites de cancer sont différents chez l'homme et l'animal. Par ailleurs, on peut regretter que les études ayant servi de support à l'élaboration de ces VTR se fassent par gavage dans un support huileux et non dans l'eau de boisson.

Pour le chloroforme, compte tenu des différences de raisonnement formulé par les différentes agences, il conviendrait de conduire la quantification des risques avec les 2 types d'indicateurs.

Concernant les VTR pour la voie respiratoire, elles présentent une assise de construction transparente et sont donc utilisables lors d'une éventuelle quantification du risque sanitaire. Pour le chloroforme, il conviendra à cette étape de déterminer, s'il est nécessaire de choisir l'une d'entre elles ou bien si un encadrement de l'excès de risque individuel n'est pas plus opportun pour juger la pertinence de la mise en place d'un dispositif de surveillance.

## 4. Discussion

### 4.1. Bilan des données disponibles

L'organisation des connaissances disponibles permet de dégager différentes catégories de substances selon l'exhaustivité et la qualité des informations recueillies. Ainsi, pour certaines substances, très peu nombreuses, l'information toxicologique est complète et ne sera pas un facteur limitant pour la quantification du risque sanitaire encouru par les populations concernées. Pour d'autres, la majeure partie des substances étudiées, l'information est incomplète et empêchera toute quantification du risque sanitaire. Ces différentes catégories de substances sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Catégories des SPC en fonction des informations disponibles

| Substances  | Effets | VTR disponible |     |
|---|--------|----------------|-----|
|   |        | Inh            | Ing |
| <b>Information complète</b>                             |        |                |     |
| <b>Trihalométhanes</b>                                  |        |                |     |
| Chloroforme   | X      | X              | X   |
| Bromodichlorométhane                                    | X      |                | X   |
| Dibromochlorométhane                                    | X      |                | X   |
| Bromoforme  | X      | X              | X   |
| <b>Information partielle</b>                            |        |                |     |
| <b>Acides haloacétiques</b>                             |        |                |     |
| Acide dichloroacétique                                  | X      |                |     |
| Acide trichloroacétique                                 | X      |                |     |
| <b>Haloacétonitriles</b>                                |        |                |     |
| Dichloroacétonitrile                                    | X      |                |     |
| Bromochloroacétonitrile                                 | X      |                |     |
| <b>Halohydroxyfuranones</b>                             |        |                |     |
| 3-chloro-4-dichlorométhyl-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) | X      |                |     |
| <b>Pas d'information</b>                                |        |                |     |
| <b>Acides haloacétiques</b>                             |        |                |     |
| Acide bromodichloroacétique                             |        |                |     |
| Acide bromoacétique                                     |        |                |     |
| Acide bromochloroacétique                               |        |                |     |
| <b>Haloaldehydes</b>                                    |        |                |     |
| <b>Halocétones</b>                                      |        |                |     |

Une autre information récapitulative est importante. Il s'agit de la classification des substances selon la force et la preuve de leur cancérogénicité vis-à-vis de l'homme. Le tableau 8 reprend les classifications de l'IARC et de l'US-EPA, deux instances majeures exerçant cette nature d'expertise.

**Tableau 8.** Classification de la cancérogénicité des substances

| Substances  | IARC | US-EPA      |
|---|------|-------------|
| <b>Trihalométhanes</b>                                  |      |             |
| Chloroforme   | 2B   | B2          |
| Bromodichlorométhane                                    | 2B   | B2          |
| Dibromochlorométhane                                    | 3    | C           |
| Bromoforme  | 3    | B2          |
| <b>Acides haloacétiques</b>                             |      |             |
| Acide dichloroacétique                                  | 3    | B2          |
| Acide trichloroacétique                                 | 3    | C           |
| <b>Haloacétonitriles</b>                                |      |             |
| Dichloroacétonitrile                                    | 3    | C           |
| Bromochloroacétonitrile                                 | 3    | Non analysé |
| <b>Halohydroxyfuranones</b>                             |      |             |
| 3-chloro-4-dichlorométhyl-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) | 2B   | Non analysé |

Ces deux derniers tableaux ne font que retracer les informations disponibles mais ne donnent pas toutes les clés dans la confiance qu'on peut leur accorder. Pour cela, il est important d'analyser la cohérence des effets observés chez l'animal et chez l'homme afin d'apprécier la transposition entre les espèces.

## 4.2. Cohérence animal / homme

Les connaissances acquises avec les expérimentations animales sont très éparées et seuls quelques composés ont été largement étudiés, tel le chloroforme, permettant de disposer d'informations suffisantes pour être à même de contribuer à la quantification du risque. Les données obtenues en population humaine ne permettent pas d'établir des distinctions entre les différents composés. L'analyse de la cohérence et donc de la transposition des données animales en population humaine est d'emblée limitée.

### 4.2.1. La cohérence des effets

Pour les THM et des haloacétones, chez l'animal, le type de tumeurs observé le plus souvent est le cancer du foie chez le rat et la souris exposés ; viennent ensuite les cancers du colon et du rein. Chez l'homme, les tumeurs du foie ne sont jamais associées à ces substances ; la consommation régulière d'eau chlorée conduit à la survenue de cancers de la vessie et du rectum.

Certains cancers semblent spécifiques à une espèce, comme le trichloroacétate qui cause le cancer du foie chez la souris mais pas chez le rat.

Ces constats rendent difficile l'extrapolation à l'homme des résultats issus des expérimentations animales. Cette transposition est d'autant plus problématique que les études épidémiologiques n'isolent pas une substance mais s'appuient sur un mélange de substances.

De plus, la grande diversité des mélanges de sous-produits analysés dans les études épidémiologiques ne permet pas de connaître l'identité des composants cancérogènes impliqués. La question des meilleurs indicateurs pour la carcinogénicité de l'eau reste donc ouverte à ce jour. Par ailleurs, on ne peut pas exclure que les effets soient liés aux variations géographiques ou démographiques particulières.

L'incohérence dans les effets rapportés chez l'animal et chez l'homme influe sur le choix des VTR, d'autant plus lorsque l'objectif est d'envisager la mise en place d'un système d'observation de la survenue des pathologies dans la population humaine exposée.

#### 4.2.2. La cohérence des modalités d'exposition

Chez l'animal, les voies d'exposition sont généralement étudiées séparément. Pour les sous-produits de chloration, c'est principalement la voie orale qui est prise en compte, voire l'inhalation pour le chloroforme.

En revanche, chez l'homme, il est difficile d'isoler une seule voie d'exposition car en fonction de l'utilisation de l'eau, plusieurs d'entre elles se combinent. Par exemple, lors de la douche ou dans une piscine, ces composés peuvent être inhalés ou avoir un passage transcutané. La dose d'exposition sera une résultante de ces différentes modalités d'exposition et tenir compte de la seule ingestion d'eau sera peut être trop réducteur.

Les doses d'exposition estimées pour les populations humaines sont généralement bien en-deçà de celles administrées lors des expérimentations animales.

Là encore, il est difficile de conclure sur une cohérence des modalités d'exposition entre les expérimentations animales et les études en population humaine.

#### 4.2.3. La cohérence biologique

Certaines expérimentations animales ont pour objet d'étudier les mécanismes d'action des SPC. Les résultats semblent indiquer qu'il n'y a pas un mécanisme commun à l'ensemble des substances de cette famille. D'abord, certaines substances ont une action génotoxique directe, pendant que d'autres induisent des désordres oxydatifs qui conduisent ou non à une altération de l'ADN. Ensuite, la toxicité augmenterait avec le nombre d'atomes halogénés sur la molécule. Enfin, les composés chlorés n'agissent pas de la même façon que les composés bromés.

#### 4.2.4. Conclusion

L'analyse de la cohérence des données toxicologiques animales et humaines est limitée d'emblée en raison de l'impossibilité de distinguer les différentes substances lors des études en population humaine. Une analyse plus fine révèle d'autant plus cette cohérence très fragile.

## 5. Incidence des cancers dans la population française

Pour étudier les effets sanitaires -comme le cancer- potentiellement dus aux SPC, il est nécessaire de connaître le niveau de base de cet événement dans la population générale. Nous avons donc recherché des informations sur l'incidence et la mortalité des cancers en France, et particulièrement ceux retrouvés chez l'homme, dans les études épidémiologiques. C'est pour cela, que compte tenu de l'incohérence entre les résultats des expérimentations animales et des études épidémiologiques, les données d'incidence concernant le foie n'ont pas été recherchées.

Par ailleurs, à défaut de connaître le délai de survenue de la pathologie après l'exposition au facteur de risque, un premier élément d'analyse peut être représenté par l'âge de survenue du cancer dans la population.

Ces informations sont recueillies à partir d'un article de synthèse des données des registres des cancers français (Francim) et des données de l'IARC collectées de 1978 à 2000 et modélisées par un modèle âge-cohorte (ce modèle permet d'estimer l'impact respectif de l'âge et de l'effet génération sur le taux d'incidence et de mortalité).

### 5.1. Cancer de la vessie

Globalement, le taux d'incidence du cancer de la vessie a régulièrement augmenté en France ces dernières années. L'évolution est cependant très différente selon le sexe puisque chez l'homme, il est passé de 15,2 à 18,3 pour 100 000 personnes entre 1980 et 2000 tandis que chez la femme, il a diminué de 2,7 à 2,3 pour 100 000 personnes au cours de la même période.

Quel que soit le sexe, le taux de mortalité du cancer de la vessie a diminué, passant de 6,7 à 6,3 pour 100 000 personnes chez l'homme et de 1,3 à 1,1 pour 100 000 personnes chez la femme entre 1980 et 2000.



Par ailleurs, le cancer de la vessie survient dans la population principalement entre 50 et 79 ans, avec un âge moyen de 70 ans.

## 5.2. Cancer colo-rectal

Entre 1980 et 2000, le taux d'incidence du cancer colo-rectal a régulièrement augmenté en France ces dernières années pour les hommes comme pour les femmes. Il passe de 33,1 à 39,1 pour 100 000 personnes chez les hommes et de 21,8 à 24,6 pour 100 000 personnes chez les femmes.

En revanche, durant cette même période, le taux de mortalité du cancer colo-rectal a diminué : chez les hommes de 18,6 à 15,8 pour 100 000 personnes et chez les femmes de 11,4 à 8,9 pour 100 000 personnes.

Par ailleurs, le cancer colo-rectal est diagnostiqué à un âge moyen de 69,5 ans chez l'homme et de 72,8 ans chez la femme. C'est un cancer très rare avant 50 ans. La proportion des cas double chaque décennie entre 40 et 70 ans.

## 5.3. Discussion

L'augmentation de l'incidence de ces cancers reste encore inexpliquée. On note classiquement des différences par sexe : les hommes souffrent plus souvent de ces cancers que les femmes.

Il est important de souligner le rôle du statut tabagique dans le cancer de la vessie. C'est un facteur confondant majeur, dès lors que l'on veut surveiller une augmentation d'incidence en rapport avec un facteur de risque qui engendre une incidence beaucoup plus faible.

# IV. Effets sur le développement et la reproduction

Les effets reprotoxiques sont de deux types : le premier concerne l'atteinte de l'enfant au cours de la gestation et après la naissance. Il comprend notamment, les avortements spontanés, la mortinatalité, les petits poids à la naissance, les malformations congénitales et les altérations du développement mental et physique, jusqu'à et y compris, le développement pubertaire normal. Le deuxième concerne les atteintes de la fertilité. Il comprend les effets sur la libido, la spermatogenèse, l'ovogenèse, la fécondation elle-même, jusqu'à et y compris, l'implantation [73].

De manière globale, les connaissances scientifiques sur les altérations du développement embryo-fœtal sont de nature épidémiologique et toxicologique ; en revanche, celles acquises jusqu'à aujourd'hui sur les troubles de la reproduction proviennent quasi-exclusivement d'expérimentations menées chez les animaux de laboratoire.

## 1. Indicateurs d'exposition globaux

La plupart des études épidémiologiques sont de type cas-témoins. Elles ont été menées à partir des certificats de naissance et des registres des malformations congénitales et décrivent donc des effets du premier type. Elles révèlent une association faible avec certains retards de croissance fœtale et certaines malformations congénitales, notamment celles des voies urinaires (tableau 9).

Dans ces études, l'exposition des personnes est principalement estimée à travers un indicateur global représentant l'ensemble des SPC ou une famille de ces sous-produits en particulier, la plus étudiée étant celle des THM. Ainsi, il est très difficile, voire impossible d'individualiser l'influence de l'une ou l'autre des substances dans la survenue des pathologies. Cette exposition est estimée, soit au niveau populationnel, soit au niveau individuel.

Les facteurs de confusion rapportés sont l'âge maternel, l'ethnie, l'éducation, la catégorie socioprofessionnelle, la parité, le statut matrimonial, le tabac, l'alcool, l'accès aux soins prénatals et le sexe de l'enfant.

A ce jour, les connaissances acquises ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre les pathologies sur le développement et l'exposition aux SPC. Les relations dose-réponse sont également inconnues.



**Tableau 9.** Effets sur le développement embryonnaire des THM chez l'homme

| Effets sur le développement                                | Indicateurs  | Dose ou concentration   | Différence statistique     | Référence |
|--|--|---|----------------------------|-----------|
| <b>Avortement spontané</b>                                 | Eau chlorée <i>versus</i> chloraminée                        |   | (S)                        | [35]      |
|  | THMs   | 41-63 <i>versus</i> >83-169 µg/L  | (NS)                       | [38]      |
|  | THMs   | <75 <i>versus</i> >75 µg/L  | (S)                        |           |
|  | BDCM   | <18 <i>versus</i> >18 µg/L  | (S)                        | [42]      |
| <b>Mortinatalité</b>                                       | eau chlorée <i>versus</i> chloraminée                        |   | (NS)                       | [35]      |
|  | THMs   | 0-49 <i>versus</i> >100 µg/L  | (S)                        | [43]      |
|  | THMs   | <20 <i>versus</i> >80 µg/L  | -                          | [36]      |
|  | THMs   | <50 <i>versus</i> >100 µg/L   | (S)                        |           |
|  | BDCM   | <5 <i>versus</i> >20 µg/L   |                            | [8]       |
| <b>Accouchement prématuré</b>                              | Eau traitée au dioxyde de chlore ou hypochlorite de sodium   | 1-3 µg/L <i>versus</i> non traitée<br>8-16 µg/L <i>versus</i> non traitée | (NS)                       | [39]      |
|  | Municipalités avec eau chlorée <i>versus</i> eau non chlorée |   | (S)                        | [45]      |
|  | Chloroforme  | <1 <i>versus</i> >10 µg/L   | (NS)                       |           |
|  | BDCM   | <1 <i>versus</i> >10 µg/L   | (NS)                       | [37]      |
|  | CDBM   | <1 <i>versus</i> 1-3 µg/L   | (NS)                       |           |
|  | Bromoforme   | <1 <i>versus</i> >1 µg/L  | (NS)                       |           |
|  | THMs   | 41-63 <i>versus</i> >83-169 µg/L  | -                          | [38]      |
|  | THMs   | <20 <i>versus</i> >100 µg/L   | -                          | [36]      |
|  | THMs   | <20 <i>versus</i> >61 µg/L  | -                          | [40]      |
|  | THMs   | <50 <i>versus</i> >100 µg/L   | -                          | [43]      |
|  | <b>Faible poids à la naissance</b>                           | THMs  | <20 <i>versus</i> >61 µg/L | (S)       |
| Chloroforme  |  | <1 <i>versus</i> >10 µg/L   | (NS)                       |           |
| BDCM   |  | <1 <i>versus</i> >10 µg/L   | -                          | [37]      |
| CDBM   |  | <1 <i>versus</i> 1-3 µg/L   | -                          |           |
| Bromoforme   |  | <1 <i>versus</i> >1 µg/L  | -                          |           |
| THMs   |  | <20 <i>versus</i> >100 µg/L   | (S)                        | [36]      |
| THMs   |  | 41-63 <i>versus</i> >83-169 µg/L  | (NS)                       | [38]      |
| Eau traitée au dioxyde de chlore ou hypochlorite de sodium |  | 1-3 µg/L <i>versus</i> non traitée<br>8-16 µg/L <i>versus</i> non traitée | (NS)                       | [39]      |
| THMs   |  | <50 <i>versus</i> >100 µg/L   | -                          | [43]      |
| <b>Retard de croissance</b>                                | THMs   | <50 <i>versus</i> >100 µg/L   | (S)                        | [43]      |
|  | THMs   | <20 <i>versus</i> >100 µg/L   | (S)                        | [36]      |
|  | Chloroforme  | <1 <i>versus</i> >10 µg/L   | (S)                        |           |
|  | BDCM   | <1 <i>versus</i> >10 µg/L   | (NS)                       |           |
|  | CDBM   | <1 <i>versus</i> 1-3 µg/L   | -                          | [37]      |
|  | Bromoforme   | <1 <i>versus</i> >1 µg/L  | -                          |           |
| <b>Malformations congénitales</b>                          | Eau chlorée <i>versus</i> chloraminée                        |   | (NS)                       | [35]      |
|  | THMs   | <20 <i>versus</i> >80 µg/L  | (S)                        | [36]      |
|  | Eau chlorée <i>versus</i> non chlorée                        |   | (NS)                       | [44]      |
|  | Eau surface <i>versus</i> eau souterraine                    | <5 <i>versus</i> >40 µg/L   | (NS)                       |           |
|  | Chloroforme  | <2 <i>versus</i> >35 µg/L   | (NS)                       | [41]      |
|  | BDCM   | <1 <i>versus</i> >8 µg/L  | (NS)                       |           |
|  | CDBM   | <0,6 <i>versus</i> >2 µg/L  | (NS)                       |           |
|  | Bromoforme   | <0,5 <i>versus</i> >1 µg/L  | -                          |           |
|  | THMs   | <50 <i>versus</i> >100 µg/L   | (NS)                       | [43]      |

(S) : augmentation statistiquement significative ; (NS) : augmentation statistiquement non significative ; pas d'augmentation

## 1.1. Mortinatalité, accouchement prématuré

- Les risques d'avortement spontané, la mortinatalité et les accouchements prématurés ont été étudiés dans plusieurs études essentiellement de design cas-témoins ;
- les études ont porté sur des tailles de population importantes sans permettre, toutefois, de mettre en évidence des risques relatifs forts. Au contraire, les controverses sont importantes :
  - le risque d'avortement spontané est accru mais pas significatif dans l'étude cas témoins de Savitz [38] ;
  - l'association avec la mortinatalité était positive mais non significative dans l'étude cas-témoins hospitalière d'Aschengrau [35] et négative mais non significative dans l'étude de Bove [36] ;
  - les accouchements prématurés définis par un accouchement avant la 37<sup>ème</sup> semaine de grossesse ont été étudiés par 7 études. Celles de Kramer [37] et de Kanitz [39] conduisent à un RR légèrement augmenté mais statistiquement non significatif ; en revanche, l'association est statistiquement significative dans l'étude de Yang [45] qui comparait les mères vivant dans des municipalités chlorées *versus* celles non chlorées ;
  - les relations dose-réponse n'ont pas été étudiées en tant que telles, mais on dispose d'informations sur les niveaux de THM analysés dans les études, qui s'étendent de moins de 5 µg/L à plus de 100 µg/L ;
  - les facteurs de confusion pris en compte sont nombreux comme l'âge maternel, l'histoire de la grossesse, l'alcool, l'ethnicité, le niveau d'éducation, le statut marital, le tabac, les soins prénataux, le sexe de l'enfant, la parité et les autres contaminants hydriques pour les études d'Aschengrau [35] et Bove [36]. Nous n'avons pas d'information sur les facteurs qui semblent les plus influents pour les auteurs ;
  - aucune revue de littérature n'a porté sur l'analyse de la causalité des SPC chez l'homme.

## 1.2. Faible poids à la naissance

- La survenue de cet effet a été analysée par 2 études cas-témoins, 2 études de cohortes, 1 étude transversale et une revue (Bove) [36] ;
- pour les 6 études portant sur le faible poids de naissance (défini par un poids inférieur à 2 500 g) et le très petit poids de naissance (défini par un poids inférieur à 1 500 g), le RR est compris entre 1,3 et 6,0 ; il n'est statistiquement significatif que dans l'étude de Gallagher [40] ;
- l'exposition est estimée de façon écologique par le lieu de résidence de la mère et les données concernant l'eau municipale (concentration de THM) ;
- les relations dose-réponse ne sont pas étudiées en tant que telles, mais on dispose de niveaux de THM allant de 1-3 µg/L à >100 µg/L de THM ;
- les facteurs de confusion pris en compte sont nombreux comme l'âge maternel, l'alcool, le niveau d'éducation, le statut marital, le tabac, les soins prénataux, le sexe de l'enfant et la parité, mais on ne dispose pas de précision quant à l'influence de ces facteurs ;
- aucune revue de littérature n'a porté sur l'analyse de la causalité des SPC chez l'homme.

## 1.3. Retard de croissance

- Cet effet a été étudié par 2 études (une de cohorte rétrospective, une cas-témoins) ainsi qu'une revue (Bove) [36] ;
- les résultats des 3 études montrent une association significative avec les THM. Les RR sont de l'ordre de 1,5 - 1,8 ;
- l'exposition a été évaluée de façon écologique par les lieux de résidence et l'analyse de l'eau municipale ;
- il n'y a pas d'étude de relation dose-réponse en tant que telle mais certaines catégories de THM ont été étudiées, comme 0 *versus* 1-9 *versus* >10 µg/L dans l'étude de Kramer [37] ; des THM >100 *versus* <20 µg/L pour l'étude de Bove [36] ;

- les facteurs de confusion pris en compte concernent l'âge maternel, la parité, le tabac, le niveau d'éducation, le statut marital, les soins prénataux, l'ethnicité, le sexe de l'enfant et les autres contaminants ;
- aucune revue de littérature n'a porté sur l'analyse de la causalité des SPC chez l'homme.

## 1.4. Malformations congénitales

- Ces effets sont étudiés par 4 études : 2 s'appuyant sur des cohortes (Magnus [44], Dodds [43]), 2 de design cas-témoins (Aschengrau, Klotz [35,41]) et une revue (Bove) [36] ;
- les résultats de ces études ne sont pas concluants. Seules, les malformations urogénitales montrent une association statistiquement significative avec l'exposition aux SPC. Les anomalies cardiaques, respiratoires, gastro-intestinales, génitales, cutanées et squelettiques ne sont pas associées avec une exposition aux SPC ;
- l'exposition est évaluée de façon écologique par le lieu de résidence et l'analyse de l'eau municipale avec les concentrations de THM ;
- il n'y a pas d'étude des relations dose-effet en tant que telle, mais l'étendue des classes de concentration de THM va de moins de 1 µg/L à plus de 100 µg/L ;
- les facteurs de confusion pris en compte sont l'âge maternel, la parité, l'alcool, le tabac, l'ethnicité, le sexe de l'enfant, le niveau d'éducation, les soins prénataux, et les autres contaminants de l'eau, mais on ne dispose pas de précision sur l'influence de ces facteurs ;
- aucune revue de littérature n'a porté sur l'analyse de la causalité des SPC chez l'homme.

## 2. Substances prises individuellement

Cette partie de chapitre rapporte pour chacune des substances identifiées précédemment, les connaissances acquises concernant leurs effets sur le développement au cours de la gestation. Les informations sont issues des études animales et en population humaine, quel que soit le vecteur d'exposition.

Pour chacune des substances, et respectivement, pour les effets sur le développement embryo-fœtal et la reproduction, sont décrits :

- une éventuelle classification par l'Union européenne ;
- la nature des études ayant généré les connaissances disponibles (animales ou humaines) ;
- les effets observés ;
- la ou les voies d'exposition conduisant à la survenue de ces effets ;
- le mécanisme d'action de la substance.

### 2.1. Chloroforme

- effets sur le développement embryo-fœtal :

- les résultats acquis chez l'animal sont présentés dans le tableau 10 qui rassemble les caractéristiques de chacune des études toxicologiques identifiées dans les revues et les différents types de conséquences sur le développement du fœtus. Quelles que soient l'espèce animale et la voie d'exposition, l'atteinte plus ou moins grave du fœtus est avérée. La tératogénicité n'est cependant retrouvée que dans une seule étude, bien que tous les auteurs l'aient étudiée ;
- chez l'homme, en population générale, une seule étude épidémiologique étudie le chloroforme spécifiquement. Il s'agit de l'étude cas-témoins de Kramer [37], ajustée sur l'âge maternel, la parité, les soins prénataux, le niveau d'éducation et le tabac. Le risque de retard de croissance intra utérin était de 1,8 [IC95 % : 1,1 - 2,9] pour des concentrations de chloroforme supérieures à 10 µg/L ;
- les éléments disponibles pour établir un seuil de toxicité sont trop éparses et ne permettent pas, en l'état actuel, de faire des propositions. Une étude élargie et plus approfondie de la littérature est nécessaire.

**Tableau 10.** Effets sur le développement embryo-fœtal du chloroforme chez l'animal

|                         | <b>Schwetz<br/>(1974)<br/>[50]</b> | <b>Baeder<br/>(1988)<br/>[84]</b> | <b>Murray<br/>(1979)<br/>[51]</b> | <b>Dilley<br/>(1977)<br/>[85]</b> | <b>Ruddick<br/>(1983)<br/>[52]</b> | <b>Thompson<br/>(1974)<br/>[53]</b> | <b>Borzelleca<br/>(1982)<br/>[54]</b> | <b>Burkhalter<br/>(1979)<br/>[86]</b> |              |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Animal                  | Rat                                | Rat                               | Souris                            | Rat                               | Rat                                | Rat                                 | Lapin                                 | Souris                                | Souris       |
| Voie d'exposition       | Inhalation                         | Inhalation                        | Ingestion                         | Inhalation                        | Ingestion                          | Ingestion                           | Ingestion                             | Ingestion                             | Ingestion    |
| Durée                   | 10j                                | 10j                               | 7-10j                             | 8j                                | 10j                                | 10-13j                              | 10-13j                                | 56j                                   | 42j          |
| Résorption fœtale       | +                                  |                                   |                                   |                                   |                                    |                                     |                                       |                                       |              |
| Embryotoxicité          | +                                  | +                                 | +                                 | +                                 | +                                  |                                     |                                       |                                       |              |
| Retard de développement | +                                  | +                                 | +                                 | +                                 | +                                  | +                                   | +                                     |                                       |              |
| Baisse survie néonatale |                                    |                                   |                                   |                                   |                                    |                                     |                                       | +                                     |              |
| Tératogénicité          | -                                  | -                                 | +                                 | -                                 | -                                  | -                                   | -                                     | -                                     | -            |
| Dose ou concentration   |                                    |                                   | 0-100 ppm                         | 0-20g/m <sup>3</sup>              |                                    |                                     | 0-50 mg/kg/j                          |                                       | 0-31 mg/kg/j |
| NOAEL                   |                                    |                                   |                                   |                                   |                                    | 50 mg/kg-j                          | 855 mg/kg-j                           |                                       |              |
| LOAEL                   | 30 ppm                             | 30 ppm                            |                                   |                                   | 100 mg/kg-j                        |                                     |                                       |                                       |              |

- effets sur la reproduction :

- c'est principalement la fertilité qui est étudiée, notamment les anomalies du sperme. Les résultats des études expérimentales animales sont partagés entre ceux qui concluent à une association et ceux qui rapportent un résultat négatif. La gamme de doses utilisées peut être une explication. Par exemple, l'étude menée par Borzelleca en 1982 [54], qui conclue à une association positive, dégage un NOAEL à 855 mg/kg/j ; en revanche l'étude de Gulati en 1988 [55] ne montre pas d'effet sur la fertilité chez la souris, mais la plus forte dose expérimentale administrée est de 41 mg/kg/j soit 20 fois moins que dans l'étude précédente ! ;

- chez l'homme, aucune information n'est disponible sur la toxicité du chloroforme sur les fonctions de reproduction et de développement fœtal [87].

## 2.2. Bromodichlorométhane

- effets sur le développement :

- le nombre d'études expérimentales animales recensées dans les revues est faible (tableau 11). Des associations positives ont été observées avec la résorption fœtale et le retard de croissance. Tous les autres effets ont des associations statistiquement non significatives ;

- on observe une certaine dispersion des NOAEL et des LOAEL sans que des explications soient apportées par les auteurs ;

**Tableau 11.** Effets sur le développement embryo-fœtal du bromodichlorométhane chez l'animal

|                         | <b>Narotsky<br/>(1997) [56]</b> | <b>Narotsky<br/>(1993) [57]</b> | <b>Bielmeier<br/>(2001) [58]</b> | <b>Ruddick<br/>[1983] [52]</b> |
|-------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Animal                  | Rat                             | Rat                             | Rat                              | Rat                            |
| Voie d'exposition       | Ingestion                       | Ingestion                       | Ingestion                        | Ingestion                      |
| Durée                   | 10j                             | 2-10j                           | 5j                               | 10j                            |
| Résorption fœtale       | +                               |                                 | +                                |                                |
| Embryotoxicité          | -                               | +                               |                                  | -                              |
| Retard de développement | -                               |                                 |                                  | -                              |
| Baisse survie néonatale | -                               | -                               |                                  |                                |
| Tératogénicité          |                                 |                                 |                                  | -                              |
| Dose ou concentration   |                                 | 75 mg/kg/j                      | 0-100 mg/kg-j                    | 0-200 mg/kg/j                  |
| NOAEL                   | 25 mg/kg/j                      |                                 | 50 mg/kg-j                       | 200 mg/kg/j                    |
| LOAEL                   |                                 |                                 |                                  |                                |

- chez l'homme, le bromodichlorométhane est associé aux avortements [42], à la mortalité [8], au retard de croissance et aux malformations du système nerveux central [37] avec des risques relatifs s'étendant de 1,3 [37,42] ;
- les relations dose réponse n'étaient pas disponibles en tant que telles, mais on disposait d'informations sur les niveaux de concentration : de < à 1 µg/L à > à 20 µg/L.
- effets sur la reproduction :
  - une seule étude a montré des anomalies du sperme de rat après administration de 0 à 39 mg/kg/j de BDCM dans l'eau de boisson pendant 56 semaines ; un NOAEL a été identifié à 33 mg/kg-j ;
  - chez l'homme, il n'y a pas d'étude portant sur les effets sur la reproduction.

## 2.3. Dichloroacétate

- effets sur le développement :
  - les résultats des études chez l'animal montrent des associations statistiquement significatives avec la résorption fœtale, la tératogénicité et le retard de croissance (tableau 12). Les écarts entre les doses sont importants d'une étude à l'autre, conduisant à une grande incertitude dans l'établissement d'un NOAEL ;
  - chez l'homme, il n'y a pas d'étude portant spécifiquement sur le dichloroacétate.

**Tableau 12.** Effets sur le développement embryo-fœtal du dichloroacétate chez l'animal

|                         | Smith<br>(1992) [59] | Narotsky<br>(1996) [56] | Linder<br>(1997) [88] | Epstein<br>(1992) [74] |
|-------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| Animal                  | Rat                  | Souris                  | Rat                   | Rat                    |
| Voie d'exposition       | Ingestion            | Ingestion               | Ingestion             | Ingestion              |
| Durée                   | 10j                  | 10j                     | 1j                    | 3-4j                   |
| Résorption fœtale       | +                    | -                       | +                     |                        |
| Embryotoxicité          |                      | -                       |                       |                        |
| Retard de développement | +                    | -                       |                       |                        |
| Baisse survie néonatale |                      | -                       |                       |                        |
| Tératogénicité          | +                    | -                       |                       | +                      |
| Dose ou concentration   | 0-2 400 mg/kg/j      | 0-7.4 mmol/kg/j         | 0-3 000 mg/kg-j       | 1 900 mg/kg/j          |
| NOAEL                   | 14 mg/kg/j           | 0.4 mmol/kg/j           |                       | 200 mg/kg/j            |
| LOAEL                   |                      |                         | 1 500 mg/kg-j         |                        |

- effets sur la reproduction :
  - les deux études conduites chez l'animal montrent des anomalies du sperme chez le rat après gavage. Les doses administrées vont de 0 à 3 000 mg/kg-j pendant 1 jour (LOAEL=1 500 mg/kg-j), de 0 à 1 440 mg/kg-j pendant 14 jours (LOAEL=54 mg/kg-j) et de 0 à 125 mg/kg-j pendant 10 semaines (LOAEL=31,1 mg/kg-j) [60,61] ;
  - chez l'homme, il n'y a pas eu d'étude sur les effets sur la reproduction.

## 2.4. Autres composés

En raison de très rares données disponibles pour les composés placés dans ce paragraphe, le choix a été fait de rassembler les informations dans les tableaux 13 et 14.

On ajoutera cependant que, chez l'homme, le chlorodibromométhane a été associé à un risque de prématurité et de malformations, mais ces risques n'étaient pas statistiquement significatifs ; en revanche, aucune association n'a été trouvée avec le faible poids de naissance et le retard de croissance [37]. Le bromoforme a été associé à une augmentation non statistiquement significative de la prématurité des nouveaux-nés ; en revanche, aucune association n'a été établie avec un faible poids de naissance, un retard de croissance ou des malformations [37].

Les produits qui n'apparaissent pas dans ces tableaux sont ceux pour lesquels les synthèses déjà faites ne rapportent actuellement aucune donnée toxicologique, ni chez l'animal ni chez l'homme. Il s'agit des haloaldéhydes, des halocétone et des halohydroxyfuranones.

**Tableau 13.** Effets sur le développement embryo-fœtal chez l'animal

| Substances               | Effet                              | Doses expérimentales | Durée exposition | Références         |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------|--------------------|
| Dibromochlorométhane     | Absence d'effet                    | 200 mg/kg-j          | 10j              | [52]               |
|                          | Baisse de la survie néonatale      | NOAEL=855 mg/kg-j    | 56j              | [54]               |
| Bromoforme               | Absence d'effets                   | 200 mg/kg-j          | 10 à 14j         |                    |
|                          | Absence d'effets foetotoxiques     | 100 mg/kg-j          |                  | [52,58,62]<br>[52] |
| Trichloroacétate         | Résorption fœtale                  | LOAEL=330 mg/kg-j    | 10j              | [63]               |
|                          | Anomalies cardiaques               |                      |                  |                    |
|                          | Anomalies squelettiques            |                      |                  |                    |
| Bromochloroacétate       | Effets embryotoxiques              | NOAEL=20 mg/kg-j     | 35j              | [64]               |
| Dibromoacétate           | Diminution de la survie postnatale | NOAEL=1.8 mmol/kg-j  | 10j              | [56]               |
|                          | Anomalies du développement         |                      |                  |                    |
|                          | Pas d'effets embryotoxiques        | NOAEL=250 mg/kg-j    | 8j               | [65]               |
| Bromodichloroacétate     | Absence de données                 |                      |                  |                    |
| Dichloroacétonitrile     | Résorption fœtale                  | 0-55 mg/kg-j         | 15j              | [66]               |
|                          | Retard de développement fœtal      |                      |                  |                    |
|                          | Diminution de la survie néonatale  |                      |                  |                    |
|                          | Résorption fœtale                  | NOAEL=15 mg/kg-j     | 13j              | [63]               |
|                          | Anomalies cardiaques               |                      |                  |                    |
|                          | Anomalies squelettiques            |                      |                  |                    |
|                          | Malformations urogénitales         |                      |                  |                    |
| Pas d'effets tératogènes | NOAEL=250 mg/kg-j                  | 1j                   | [67]             |                    |
| Bromochloroacétonitrile  | Effets embryotoxiques              | NOAEL=25 mg/kg-j     | 13j              | [68]               |
|                          | Retard de développement            |                      |                  |                    |
|                          | Anomalies cardiaques               |                      |                  |                    |
|                          | Retard de développement fœtal      | 0-55 mg/kg-j         | 15j              | [66]               |
|                          | Pas d'effets tératogènes           | NOAEL=250 mg/kg-j    | 1j               | [67]               |

**Tableau 14.** Effets sur la reproduction chez l'animal

| Substances           | Effet                          | Dose                 | Durée exposition | Références |
|----------------------|--------------------------------|----------------------|------------------|------------|
| Dibromochlorométhane | Pas d'étude animale et humaine |                      |                  |            |
| Trichloroacétate     | Pas d'étude animale et humaine |                      |                  |            |
| Bromochloroacétate   | Pas d'étude animale et humaine |                      |                  |            |
| Dibromoacétate       | Anomalies du sperme            | LOAEL=10 mg/kg-j     | 14j              | [69]       |
|                      |                                | NOAEL=2 à 10 mg/kg-j | 79j              | [60,70]    |
|                      | Pas d'anomalies du sperme      | 0-1 200 mg/kg-j      |                  | [71]       |
| Dichloroacétonitrile | Diminution de la fertilité     | 0-55 mg/kg-j         | 15j              | [66]       |

### 3. VTR

Aucune VTR n'a été élaborée spécifiquement pour les effets sur le développement embryo-fœtal et la reproduction.

Cependant, la construction des VTR repose notamment sur le choix de l'effet critique, c'est-à-dire le premier effet qui survient, dès lors qu'il y a exposition. Si les effets reprotoxiques ont été mis en évidence pour des doses plus élevées que l'effet critique retenu, alors de fait, le respect de la VTR devrait protéger de leur apparition.

Mais certains organismes nationaux et internationaux sollicitent l'introduction de facteurs de sécurité supplémentaires, dès lors que l'on souhaite répondre spécifiquement sur la survenue de ces effets reprotoxiques. L'application de ces facteurs peut alors conduire à une VTR de valeur numérique inférieure à celle établie sur le premier effet critique.

Il est donc préférable, en l'absence de VTR spécifique pour les effets reprotoxiques, et en l'état actuel des modalités de construction des VTR, de s'abstenir de choisir une VTR fixée sur un autre effet.

## 4. Discussion

### 4.1. Bilan des données disponibles

L'organisation des connaissances disponibles a permis de révéler un réel manque de données concernant les effets reprotoxiques. Le tableau 15 permet de visualiser de manière récapitulative les informations toxicologiques disponibles pour chacune des substances. Aucune d'entre elles ne disposent d'une VTR spécifique aux effets reprotoxiques, empêchant une réponse spécifique. L'utilisation de VTR fondées sur d'autres effets critiques survenant pour des doses plus faibles que les effets reprotoxiques pourrait permettre de répondre implicitement à cette question, bien que des problèmes méthodologiques puissent exister.

L'existence de NOAEL ou de LOAEL est une première étape vers la construction de VTR spécifiques dont les modalités restent à définir.

Tableau 15. Classification des SPC selon les informations disponibles

| Substances                                       | Reprotoxicité rapportée | VTR disponible | NOAEL / LOAEL |
|--|-------------------------|----------------|---------------|
| <b>Trihalométhanes</b>                           |                         |                |               |
| Chloroforme                                      | X                       | -              | X             |
| Bromodichlorométhane                             | X                       | -              | X             |
| Dibromochlorométhane                             | X                       | -              | X             |
| Bromoforme                                       | X                       | -              | X             |
| <b>Acides haloacétiques</b>                      |                         |                |               |
| Acide dichloroacétique                           | X                       | -              | X             |
| Acide trichloroacétique                          | X                       | -              | X             |
| Acide bromodichloroacétique                      | X                       | -              |               |
| Acide bromoacétique                              | X                       | -              | X             |
| Acide bromochloroacétique                        | X                       | -              | X             |
| <b>Haloacétonitriles</b>                         |                         |                |               |
| Dichloroacétonitrile                             | X                       | -              | X             |
| Bromochloroacétonitrile                          | X                       | -              | X             |
| <b>Haloaldéhydes</b>                             |                         |                |               |
| <b>Halocétones</b>                               |                         |                |               |
| <b>Halohydroxyfuranones</b>                      |                         |                |               |
| 3chloro4dichloromethyl5hydroxy2(5H)furanone (MX) | X                       | -              |               |



## 4.2. Cohérence animal / homme

Les effets sanitaires étudiés concernent principalement les troubles du développement : la mortinatalité, la prématurité, le faible poids à la naissance, le retard de croissance et les malformations congénitales. Peu d'études portent sur les troubles de la reproduction (études animales). Les informations sont disponibles pour de nombreuses substances sur le versant toxicologique, mais seulement par une étude épidémiologique qui ne peut isoler une substance en particulier [37]. De plus, dans les expérimentations animales, les discordances des modalités d'exposition sont fortes (la durée d'exposition qui varie de 1 à 56 jours et son estimation est souvent peu précise). Ainsi d'emblée, l'analyse de la cohérence et donc de la transposition des données montre ses limites.

### 4.2.1. Cohérence des effets

Les principaux effets rapportés et qui semblent faire consensus sont le petit poids de naissance et un retard de croissance des nouveaux-nés.

Les études toxicologiques expérimentales sont plus nombreuses et ont porté sur deux espèces principales : la souris et le rat. Les résultats ne sont pas toujours convergents entre ces deux espèces, renforçant la nécessité de conduire les études sur plusieurs espèces animales. Ces études ont porté sur les substances prises individuellement, permettant ainsi de conclure à l'imputabilité de la substance dans l'augmentation de la survenue des effets.

La transposition à l'homme des observations faites chez l'animal est cependant difficile, d'abord parce que les espèces ne réagissent pas de la même façon et qu'au cours des expérimentations animales, les doses administrées sont entre 2 et 5 fois plus élevées que les expositions envisagées chez l'homme.

### 4.2.2. La cohérence des modalités d'exposition

Les études épidémiologiques, relatives aux effets sur la reproduction et le développement, s'appuient sur des indicateurs d'exposition globaux comme la teneur en THM totale ou la seule connaissance du traitement par le chlore ou non. Elles n'ont pas estimé l'exposition des populations pour une substance identifiée, contrairement aux études animales. De plus, ces études présentent donc souvent la limite de ne pas avoir établi une mesure de l'exposition au niveau individuel mais plutôt géographique. Il n'a pas été non plus recensé les comportements des personnes et notamment des femmes enceintes. Or, la fenêtre d'exposition pour engendrer ces effets est courte. Une analyse fine est alors nécessaire si l'on veut pouvoir conclure et apporter des éléments sur la causalité du facteur de risque.

### 4.2.3. Cohérence biologique

Il n'est pas possible d'analyser cette cohérence, les études menées n'ayant pas porté sur la compréhension des modes d'action des substances pour engendrer les effets reprotoxiques.

## 5. Incidence en France des effets sur le développement et la reproduction

Les données françaises disponibles proviennent de deux sources : (i) les registres français (qui font partie de l'International Centre on Birth Defects) et (ii) l'enquête nationale périnatale de 1995 et 1998.

### 5.1. Registres

En 1997, 4 registres de malformations congénitales (Paris, Bas-Rhin, Bouches-du-Rhône, Centre-Est) sont actifs. Ils ne répertorient ni certaines anomalies mineures isolées, ni les maladies génétiques métaboliques ou enzymatiques qui ne s'accompagnent pas de malformations, ni les effets sur la reproduction (ex : fertilité).

Ces registres couvrent 180 000 naissances par an, soit 1/4 des naissances françaises. Ils recensent les enfants nés vivants, morts nés et les interruptions médicales de grossesse pour malformations des résidents de 19 départements français. Ces registres recensent les cas en recoupant et confrontant de



multiples sources d'informations afin d'assurer l'exhaustivité du recueil. Il s'agit : (i) des maternités, (ii) des services de gynéco-obstétrique parisiens, (iii) des services spécialisés (néonatalogie, réanimation, chirurgie infantile, Smur pédiatrique, services cytogénétique et de foetopathologie, Ddass de Paris).

L'une des principales fonctions de ces registres est la surveillance à un niveau locorégional, national et même international, dans le cadre des activités du réseau Eurocat et de l'International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS), dont les registres du Bas-Rhin et de Paris sont membres. La coordination des 4 registres mise en place par la DGS en janvier 1996 a permis d'accroître l'efficacité de cette surveillance.

A titre d'illustration, les informations recueillies auprès du registre des malformations congénitales de Paris permettent de suivre l'évolution de la fréquence de ces malformations durant la période 1981-2000 (soit 737 714 naissances) et font état de 2,0 % de malformations en 1981 et 3,7 % en 2000. L'interprétation de ce doublement doit prendre en compte les progrès du diagnostic anténatal et l'âge plus tardif des mères. Ainsi, si on considère la répartition des différents types d'anomalies par appareil, on constate une augmentation des anomalies urinaires de 5 à 17 % et des anomalies chromosomiques qui passe de 9 à 15 %. On observe une augmentation moindre des anomalies cardiovasculaires et neurologiques, tandis que la plupart des autres anomalies sont stables ou en diminution relativement au total des cas.

## 5.2. Enquête nationale périnatale

L'enquête nationale périnatale a été conduite en 1995 et 1998. Elle s'est tenue sur une semaine dans tous les départements français. La proportion de données manquantes était faible (4 %) et seuls 5 établissements sur 756 répertoriés n'ont pas répondu. La représentativité de l'échantillon a été contrôlée par comparaison avec les données de l'enquête de l'état civil de 1997.

Cette enquête concernait tous les enfants vivants ou morts nés, nés dans les maternités publiques et privées et l'échantillon a été constitué en enregistrant toutes les naissances pendant une semaine, dans tous les départements français soit 13 318 en 1995 et 13 718 enfants en 1998. Les effets sanitaires analysés étaient le petit poids de naissance, le score d'Apgar et la prématurité.

Sur l'ensemble des naissances, le taux de prématurité a augmenté, passant de 5,9 % en 1995 à 6,8 % en 1998. La proportion d'enfants de petit poids a également augmenté, passant de 6,2 % à 7,2 % mais ces taux ont augmenté de manière significative chez les jumeaux et non en cas de naissance unique [72].

## 5.3. Discussion

Au final, on s'aperçoit que les données disponibles sont partielles, l'incidence des effets sur la reproduction n'étant pas disponible alors que c'est un effet décrit largement par les expérimentations animales.

## V. Conclusion

Le travail entrepris a pour objectif d'analyser la pertinence de la mise en place d'un dispositif de surveillance des effets sanitaires que pourraient engendrer la surchloration de l'eau des réseaux de distribution, dans le cadre du plan Vigipirate. L'analyse des données disponibles s'est donc effectuée selon deux axes : le premier s'inscrit dans la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires et en développe les deux premières étapes ; le deuxième rassemble les données épidémiologiques françaises disponibles sur les taux d'incidence des pathologies que les SPC sont capables d'engendrer.

Délibérément, la recherche bibliographique a été restreinte aux articles et rapports ayant déjà synthétisé les connaissances. Malgré la non exhaustivité évidente de cette approche, les documents sélectionnés ont permis d'appréhender les connaissances qui font consensus et celles qui sont encore l'objet de controverses importantes.

Concernant la cancérogénicité des SPC, on dispose d'informations toxicologiques complètes pour les seuls THMs. Cependant, la cohérence entre les effets observés chez l'animal et l'homme est fragile en raison de localisations cancéreuses divergentes ; elle conduit à ne pas retenir les VTR proposées pour la voie orale. Il n'est ainsi pas envisageable de quantifier les risques encourus par une population humaine. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour déterminer si une autre procédure peut être mise en œuvre pour aboutir à une quantification des risques. Ce résultat limite d'emblée l'analyse de la pertinence d'un système de surveillance pour les effets cancérogènes.

Pour les effets reprotoxiques, il n'est pas envisageable de conduire une quantification des risques car aucune VTR spécifique n'a été construite pour ce type d'effet, notamment parce que des instances internationales préconisent une construction introduisant une précaution supplémentaire. Sur un plan de recherche, il est nécessaire d'engager des travaux permettant in fine de statuer sur le bien-fondé de la construction de VTR spécifiques aux effets reprotoxiques et d'en définir alors, les procédures pertinentes.

A l'issue de cette partie du travail, il n'est pas encore possible de statuer sur la pertinence éventuelle de la mise en place d'un dispositif d'observation. Cette première analyse montre, cependant, que la période d'exposition considérée devra être définie clairement. En effet, d'un côté les effets sur le développement de l'enfant que ce soit pendant la gestation ou après la naissance peuvent survenir après des périodes d'exposition de courte durée, i.e. de 1 à quelques jours. Or, la surchloration étant effective depuis de longs mois maintenant, permet d'envisager la survenue de ces effets.

En revanche, concernant la reproduction (fertilité par exemple) et les cancers, les périodes d'exposition pouvant les déclencher sont nécessairement plus longues, allant de quelques mois à quelques années. Cette cohérence sera un argument majeur de pertinence de la mise en place ou non d'un dispositif de surveillance.

Enfin, il ne faut pas oublier que les pathologies identifiées sont également dues à de nombreux facteurs de risque. Le poids respectif de chacun d'entre eux dans la survenue de ces effets n'est pas forcément connu. Cette connaissance du risque attribuable peut être un des critères d'analyse de la pertinence de la mise en place d'un dispositif de surveillance.

## VI. Bibliographie

- 1 Reif JS, Hatch MC, Bracken M, Holmes LB, Schwetz BA, Singer PC. Reproductive and developmental effects of disinfection by-products in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996; 104(10):1056-1061.
- 2 Boorman GA. Drinking water disinfection byproducts: review and approach to toxicity evaluation. *Environ Health Perspect* 1999; 107 Suppl 1:207-217.
- 3 Morris RD, Audet AM, Angelillo IF, Chalmers TC, Mosteller F. Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1992; 82(7):955-963.
- 4 Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Eaton NE, Fawell J, Elliott P. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 2000; 57(2):73-85.
- 5 Graves CG, Matanoski GM, Tardiff RG. Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: a critical review. *Regul Toxicol Pharmacol* 2001; 34(2):103-124.
- 6 Koivusalo M, Vartiainen T. Drinking water chlorination by-products and cancer. *Rev Environ Health* 1997; 12(2):81-90.
- 7 US EPA. National Drinking Water Regulations: disinfectants and disinfection byproducts notice of data availability, proposed rule. *Fed Reg* 63, 15674-15692. 1998.
- 8 King WD, Dodds L, Allen AC. Relation between stillbirth and specific chlorination by-products in public water supplies. *Environ Health Perspect* 2000; 108(9):883-886.
- 9 Backer LC, Ashley DL, Bonin MA, Cardinali FL, Kieszak SM, Wooten JV. Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; 10(4):321-326.
- 10 Alvanja M, Goldstein I, Susser M. A case control study of gastrointestinal and urinary tract cancer mortality and drinking water chlorination. Jolley RL, Gorchev H, Hamilton DH, eds. *Water chlorination: environmental impact and health effects*. 2nd ed. Ann Arbor, Mich: ann arbor Sciences Publishers, 395-409. 1978.
- 11 Brenniman GR, Vasilomanolakis-Lagos J, Amsel J, Tsukasa N, Wolff AH. Case control study of cancer deaths in Illinois communities served by chlorinated or non chlorinated water. Jolley RL, BRungs WA, Cumming RB *et al.* ed *Water chlorination: Environmental Impact and Health effects*. 3rd ed. Ann Arbor, Mich: ann Arbor Scientific Publishers, 1043-1057. 1980.
- 12 Wilkins JR, III, Comstock GW. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1981; 114(2):178-190.
- 13 Young TB, Kanarek MS, Tsiatis AA. Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67(6):1191-1198.
- 14 Gottlieb MS, Carr JK, Clarkson JR. Drinking water and cancer in Louisiana. A retrospective mortality study. *Am J Epidemiol* 1982; 116(4):652-667.
- 15 Kanarek MS, Young TB. Drinking water treatment and risk of cancer death in Wisconsin. *Environ Health Perspect* 1982; 46:179-186.
- 16 Lawrence CE, Taylor PR, Trock BJ, Reilly AA. Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984; 72(3):563-568.
- 17 Cragle DL, Shy CM, Struba RJ, Siff EJ. A case control study of colon cancer and water chlorination in North California. Dans Jolley RL, redacteur. *Water chlorination chemistry, environmental impact and health effects*. Chelsea (MI). Lewis Publishers, 153-159. 1985.
- 18 Zierler S, Danley RA, Feingold L. Type of disinfectant in drinking water and patterns of mortality in Massachusetts. *Environ Health Perspect* 1986; 69:275-279.
- 19 Cantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R *et al.* Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79(6):1269-1279.

- 20 Young TB, Wolf DA, Kanarek MS. Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. *Int J Epidemiol* 1987; 16(2):190-197.
- 21 Zierler S, Feingold L, Danley RA, Craun G. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case-control study. *Arch Environ Health* 1988; 43(2):195-200.
- 22 Lynch CF, Woolson RF, O'Gorman T, Cantor KP. Chlorinated drinking water and bladder cancer: effect of misclassification on risk estimates. *Arch Environ Health* 1989; 44(4):252-259.
- 23 McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ. Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 1993; 138(7):492-501.
- 24 Cantor KP, Lynch CF, Hidesheim M. Chlorinated drinking water and risk of bladder, colon, and rectal cancers: a case control study in Iowa, USA. *Epidemiology* 6[S30]. 1995.
- 25 Marrett LD, King WD. Great Lakes Basin cancer risk assessment: a case control study of cancers of the bladder, colon, and rectum. Ottawa: bureau de l'épidémiologie des maladies chroniques, Santé Canada. 1995.
- 26 King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1996; 7(6):596-604.
- 27 Freedman DM, Cantor KP, Lee NL, Chen LS, Lei HH, Ruhl CE *et al.* Bladder cancer and drinking water: a population-based case-control study in Washington County, Maryland (United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8(5):738-744.
- 28 Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M *et al.* Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998; 9(1):21-28.
- 29 Koivusalo M, Pukkala E, Vartiainen T, Jaakkola JJ, Hakulinen T. Drinking water chlorination and cancer—a historical cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 1997; 8(2):192-200.
- 30 Koivusalo M, Hakulinen T, Vartiainen T, Pukkala E, Jaakkola JJ, Tuomisto J. Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population-based case-control study in Finland. *Am J Epidemiol* 1998; 148(7):704-712.
- 31 Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M *et al.* Drinking water source and chlorination byproducts. II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology* 1998; 9(1):29-35.
- 32 Yang CY, Chiu HF, Cheng MF, Tsai SS. Chlorination of drinking water and cancer mortality in Taiwan. *Environ Res* 1998; 78(1):1-6.
- 33 Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M *et al.* Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 150(6):552-560.
- 34 Infante-Rivard C, Amre D, Sinnett D. GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2002; 110(6):591-593.
- 35 Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 1993; 48(2):105-113.
- 36 Bove F, Shim Y, Zeitz P. Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect* 2002; 110 Suppl 1:61-74.
- 37 Kramer MD, Lynch CF, Isacson P, Hanson JW. The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 1992; 3(5):407-413.
- 38 Savitz DA, Andrews KW, Pastore LM. Drinking water and pregnancy outcome in central North Carolina: source, amount, and trihalomethane levels. *Environ Health Perspect* 1995; 103(6):592-596.
- 39 Kanitz S, Franco Y, Patrone V, Caltabellotta M, Raffo E, Riggi C *et al.* Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environ Health Perspect* 1996; 104(5):516-520.
- 40 Gallagher MD, Nuckols JR, Stallones L, Savitz DA. Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes. *Epidemiology* 1998; 9(5):484-489.
- 41 Klotz JB, Pyrch LA. Neural tube defects and drinking water disinfection by-products. *Epidemiology* 1999; 10(4):383-390.

- 42 Waller K, Swan SH, DeLorenze G, Hopkins B. Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. *Epidemiology* 1998; 9(2):134-140.
- 43 Dodds L, King W, Woolcott C, Pole J. Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes. *Epidemiology* 1999; 10(3):233-237.
- 44 Magnus P, Jaakkola JJ, Skrondal A, Alexander J, Becher G, Krogh T *et al.* Water chlorination and birth defects. *Epidemiology* 1999; 10(5):513-517.
- 45 Yang CY, Cheng BH, Tsai SS, Wu TN, Lin MC, Lin KC. Association between chlorination of drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2000; 108(8):765-768.
- 46 Kallen BA, Robert E. Drinking water chlorination and delivery outcome—a registry-based study in Sweden. *Reprod Toxicol* 2000; 14(4):303-309.
- 47 King WD, Marrett LD, Woolcott CG. Case-control study of colon and rectal cancers and chlorination by-products in treated water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(8):813-818.
- 48 Mills C, Bull R, Cantor K, Reif J, Hrudey S, Huston P *et al.* Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable: rapport d'un groupe d'experts. *maladies chroniques au canada* 19[3]. 2000.
- 49 Jorgenson TE, Meierhenry EF, Rushbrook CJ, Bull RJ, Robinson J. Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *fundam Appl Toxicol* 5, 760-769. 1985.
- 50 Schwetz BA, Leong BK, Gehring PJ. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 28(3):442-451.
- 51 Murray FJ, Schwetz BA, McBride JG, Staples RE. Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 50(3):515-522.
- 52 Ruddick JA, Villeneuve DC, Chi I. A teratological assessment for four trihalomethanes in the rat. *J Environ Sci Health* 18, 333-349. 1983.
- 53 Thompson DJ, Warner SD, Robinson VB. Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 29(3):348-357.
- 54 Borzelleca JF, Carchman RA. effects of selected organic drinking water contaminants on male reproduction. Research Triangle Park, NC: UA Environmental Protection Agency EPA 600/1-82-009; NTIS PB82-259847, contract n°R804290. 1982.
- 55 Gulati DK, Hope E, Mounce RC, Russel S, Poonacha KB. Chloroform reproduction and fertility assessment in CD1 mice when administrated by gavage. National Toxicologic Program, Research triangle Park, NC NTP-89-018, NTIS PB89-148639. 1988.
- 56 Narotsky MG, Pegram RA, Kavlock RJ. Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1997; 40(1):30-36.
- 57 Narotsky MG, Hamby BT, Mitchell DS, Kavlock RJ. Evaluation of the critical period of bromodichloromethane-induced full-litter resorption in F-344 rats. *Teratology Neurobehav.Toxicol.Teratol.*17th annual meeting[47], 429. 1993.
- 58 Bielmeier SR, Best DS, Guidici DL, Narotsky MG. Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane. *Toxicol Sci* 2001; 59(2):309-315.
- 59 Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA. Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat. *Teratology* 1992; 46(3):217-223.
- 60 Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reprod Toxicol* 1997; 11(5):681-688.
- 61 Toth GP, Kelty KC, George EL, Read EJ, Smith MK. Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 19(1):57-63.
- 62 Gulati DK, Hope E, Barnes LH. Bromoform: reproductive and fertility assessment in Swiss CD-1 mice when administrated by gavage. Research Triangle Park, NC: National Institute for Environmental Health Sciences NTIS PB89-169254. 1989.
- 63 Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA. Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat. *Teratology* 1989; 40(5):445-451.



- 64 Wolfe GW, Kaiser LB, Mowry RN, Klinefelter G, Hunter ES, Chapin RE. Short term reproductive and developmental effects of tribromoacetic acid, bromochloroacetic acid and bromodichloromethane in the SD rat when administered in the drinking water. Toxicologist society of Toxicology 38th annual meeting[48 (1-S)], 16. 1999.
- 65 Cummings AM, Hedge JM. Dibromoacetic acid does not adversely affect early pregnancy in rats. *Reprod Toxicol* 1998; 12(4):445-448.
- 66 Smith MK, George EL, Zenick H, Manson JM, Stober JA. Developmental toxicity of halogenated acetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. *Toxicology* 1987; 46(1):83-93.
- 67 Meier JR, Bull RJ, Stober JA, Cimino MC. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environ Mutagen* 1985; 7(2):201-211.
- 68 Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. Developmental effects of trichloroacetonitrile administered in corn oil to pregnant Long-Evans rats. *J Toxicol Environ Health* 1996; 47(3):233-247.
- 69 Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL, Dyer CJ. Spermatotoxicity of dibromoacetic acid in rats after 14 daily exposures. *Reprod Toxicol* 1994; 8(3):251-259.
- 70 Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Narotsky MG, Suarez JD, Roberts NL *et al.* Dibromoacetic acid affects reproductive competence and sperm quality in the male rat. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 28(1):9-17.
- 71 Vetter CM, Miller JE, Crawford LM, Armstrong MJ, Clair JH, Conner MW *et al.* Comparison of motility and membrane integrity to assess rat sperm viability. *Reprod Toxicol* 1998; 12(2):105-114.
- 72 Blondel B NJdMCBG. Development of the main indicators of perinatal health in metropolitan France between 1995 and 1998. Results of the national perinatal survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 30[6], 552-564. 2001.
- 73 Département risques chimiques et biologiques. Produits chimiques cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. Cahiers de notes documentaires. Hygiène et sécurité du travail 187, 6-59. 1998.
- 74 Epstein DL, Nolen GA, Randall JC, Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology* 1992; 46:225-235.
- 75 U.S. EPA. (2001) Toxicological review of chloroform in support of summary information on IRIS. Available online at <http://www.epa.gov/IRIS>.
- 76 Heywood R, Sortwell, RJ, Noel PRB *et al.* (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform: III. Long-term study in beagle dogs. *J Environ Pathol Toxicol* 2:835-851.
- 77 NTP (National Toxicology Program) 1987. NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NTP Tech. Report Series No. 321. U.S. Dept. Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.
- 78 California Department of Health Services (CDHS) 1990. Health effects of chloroform. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Air Toxicology and Epidemiology Section, Berkeley, CA.
- 79 NTP (National Toxicology Program) 1985. Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP Tech. Report Series No. 282. NTIS PB 86-166675.
- 80 NTP (National Toxicology Program) 1989. Toxicology and Carcinogenicity Studies of Tribromomethane and Bromoform in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage study). NTP-350. Research Triangle Park, NC.
- 81 National Cancer Institute (NCI). (1976) Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
- 82 Bomski H, Sobolewska A, Strakowski A. Toxic damage of the liver by chloroform in chemical industry workers. *Int Arch Arbeitsmed.* 1967; 24(2):127-34
- 83 Larson JL, Wolf DC, Butterworth BE. Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs ad libitum in drinking water. *Fundam Appl Toxicol.* 1994 Jan; 22(1):90-102

- 84 Baeder, C and T. Hofmann. 1988. Inhalation Embryotoxicity Study of Chloroform in Wistar Rats. Frankfurt: Pharma Research Toxicology and Pathology, Hoechst Aktiengesellschaft.
- 85 Dilley JV, Chernoff N, Kay D, Winslow N and Newell GW, 1977. Inhalation teratology studies of five chemical I rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 41:196, abstr n°154.
- 86 Burkhalter JE, Balster RL (1979) Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in mice. *Neurobehavioral toxicology*, 1:199-205.
- 87 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 1997. Toxicological profile for chloroform. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- 88 Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reprod Toxicol*. 1997 Sep-Oct; 11(5):681-8.
- 89 Smith AA, Volpitto PP, Gramling ZW, DeVore MB, Glassman AB. Chloroform, halothane, and regional anesthesia: a comparative study. *Anesth Analg*. 1973 Jan-Feb; 52(1):1-11.
- 90 Lunt RL. Delayed chloroform poisoning in obstetric practice. *Br Med J*. 1953 Feb 28; 1(4808):489-90.
- 91 Schroeder HG. Acute and delayed chloroform poisoning. A case report. *Br J Anaesth*. 1965 Dec; 37(12):972-5.
- 92 Whitaker AM, Jones CS. Report of 1500 chloroform anesthetics administered with a precision vaporizer. *Anesth Analg*. 1965 Jan-Feb; 44:60-5.
- 93 Challen PJ, Bedford J, Hickish DE. Chronic chloroform intoxication. *Br J Ind Med*. 1958 Oct; 15(4):243-9.
- 94 Phoon WH, Goh KT, Lee LT, Tan KT, Kwok SF. Toxic jaundice from occupational exposure to chloroform. *Med J Malaysia*. 1983 Mar; 38(1):31-4.
- 95 Li LH, Jiang XZ, Liang YX, Chen ZQ, Zhou YF, Wang YL. Studies on the toxicity and maximum allowable concentration of chloroform. *Biomed Environ Sci*. 1993 Jun; 6(2):179-86.
- 96 Sax NI, Lewis RJ. Eds 1987. *Hawley's condensed chemical dictionary*. 11th Ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Compagny.
- 97 NTP (National Toxicology Program). 1986. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromodichloromethane in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (gavage studies). NTP Technical Report, Ser. No. 321, NIH Publ. No. 87-2537.
- 98 Torkelson TR, Oyen F, Rowe VK. The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1976 Dec; 37(12):697-705
- 99 Jorgenson TA, Rushbrook CJ, Jones DC. Dose-response study of chloroform carcinogenesis in the mouse and rat: status report. *Environ Health Perspect*. 1982 Dec; 46:141-9.
- 100 Condie LW, Smallwood CL, Laurie RD. Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug Chem Toxicol*. 1983; 6(6):563-78.
- 101 Dwelle EH. Fatal bromoform poisoning. *JAMA* 1903; 41:1540.
- 102 Tobe M, Suzuki Y, Aida K et al. Studies on the chronic orale toxicity of tribromomethane, dibromochloromethane and bromodichloromethane. National Institute of Hygienic Sciences, Division of Toxicology, Biological Safety Research Center, 1982; 8-43.





# Annexe

Tableau 16. Quelques exemples d'effets non cancérogènes des SPC chez l'homme

| Substance                      | Type d'étude (animale ou humaine)         | Voie d'exposition              | Durée           | Dose                                  | Effets   | Références   |
|--------------------------------|---|--------------------------------|-----------------|---------------------------------------|--|--------------|
| Chloroforme (trichlorométhane) | Humaine<br>aiguë                          | Inhalation<br>(par anesthésie) |                 |                                       | perturbation<br>fonction hépatique               | [89]         |
|                                |   |                                |                 |                                       | hépatite toxique                                 | [90,91]      |
|                                |   |                                |                 |                                       | arythmie cardiaque                               | [91,92]      |
|                                |   |                                |                 |                                       | nausées  | [89,91,92]   |
|                                |   |                                |                 |                                       | perturbations SNC                                | [91,92]      |
|                                | Animale                                   | Orale                          |                 | 15 en                                 | foie (chien)                                     |              |
|                                |   |                                |                 | 125 mg/kg/j<br>de<br>36 mg/kg/j       | rein (rongeurs)                                  |              |
|                                | Humaine<br>(professionnelle)<br>chronique | Inhalation                     |                 | de 3 ppm                              | nez (souris)                                     |              |
|                                |   |                                |                 | 77 à<br>237 ppm<br>(pic>1100)         | fatigue<br>dépression<br>ralentissement          | [93]         |
|                                |   |                                | 1 à 4 ans       | 2 à<br>205 ppm<br>parfois<br>>400 ppm | toxicité hépatique<br>hépatite toxique           | [82]<br>[94] |
|                                |   |                                | 0,9 à<br>30 ppm | toxicité hépatique                    | [95]   |              |
| Bromoforme                     |   | Inhalation                     |                 |                                       | irritation,<br>lacrymation,<br>rougeur du visage | [96]         |
| Bromodichlorométhane           |   | Orale                          |                 | NOAEL<br>35,7 mg/kg/j                 | rein (souris)                                    | [97]         |

Tableau 17. Valeurs toxicologiques de référence des effets non cancérogènes des SPC

| Substance            | Source | Année                   | Organe cible | Voie d'exposition | Durée étude                          | VTR                              | Espèce                         | Dose critique                  | Facteur incertitude | Etude support |
|----------------------|--------|-------------------------|--------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------|
| Chloroforme          | ATSDR  | 1997                    | Foie         | inhalation        | aiguë                                | 0,1 ppm ou 0,5 mg/m <sup>3</sup> | souris                         | NOAEL (3 ppm)                  | 30                  | [83]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | LOAEL (10 ppm)                 |                     |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | LOAEL (14 ppm)                 |                     |               |
|                      |        | 1997                    | Foie         | inhalation        | intermédiaire                        | 0,05 ppm                         | humain                         | LOAEL (9,9 mg/m <sup>3</sup> ) | 100                 | [94]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | ou 0,25 mg/m <sup>3</sup>      |                     |               |
|                      |        | 1997                    | Foie         | orale             | aiguë                                | 0,1 mg/m <sup>3</sup>            | souris                         | NOAEL (26 mg/kg/j)             | 100                 | [83]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | LOAEL (53 mg/kg/j)             |                     |               |
|                      |        | 1997                    | Foie         | orale             | intermédiaire                        | 0,1 mg/kg/j                      | chien                          | NOAEL (15 mg/kg/j)             | 100                 | [76]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | LOAEL (30 mg/kg/j)             |                     |               |
|                      |        | 1997                    | Foie         | orale             | chronique                            | 0,01 mg/kg/j                     | chien                          | NOAEL (15 mg/kg/j)             | 1000                | [76]          |
| LOAEL (15 mg/kg/j)   |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                |                                |                     |               |
|                      | 2001   | Foie                    | orale        | chronique         | 0,01 mg/kg/j                         | chien                            | BMDL10 (1,2 mg/kg/j)           | 100                            | [76]                |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | LOAEL = 25 ppm                 |                                |                     |               |
|                      | 2002   | Rein, appareil digestif | inhalation   | chronique         | REL : 300 µg/m <sup>3</sup> (50 ppb) | rat                              | NOAEL (110 mg/m <sup>3</sup> ) | 1000                           | [98]                |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | LOAEL (25 mg/kg/j)             |                                |                     |               |
|                      | 2001   | Foie                    | inhalation   | chronique         | 0,1 mg/m <sup>3</sup>                | rat                              | LOAEL (37 mg/kg/j)             | 1000                           | [100]               |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | ajusté à 17,8 mg/kg/j          |                                |                     |               |
|                      | 2001   | Foie                    | orale        | chronique         | 30 µg/kg/j                           | souris                           | LOAEL (17,9 mg/kg/j)           | 1000                           | [97]                |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | LOAEL (15 mg/kg/j)             |                                |                     |               |
|                      | 1994   | Foie                    | orale        | chronique         | 0,015 mg/kg/j                        | chien                            | LOAEL (37 mg/kg/j)             | 1000                           | [100]               |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | LOAEL (25 mg/kg/j)             |                                |                     |               |
| Bromodichlorométhane | ATSDR  | 1989                    | Foie         | orale             | aiguë                                | 0,04 mg/kg/j                     | souris                         | LOAEL (25 mg/kg/j)             | 1000                | [79]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | ajusté à 17,8 mg/kg/j          |                     |               |
|                      | 1989   | Rein                    | orale        | chronique         | 0,018 mg/kg/j                        | souris                           | LOAEL (17,9 mg/kg/j)           | 1000                           | [97]                |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | LOAEL (17,9 mg/kg/j)           |                                |                     |               |
|                      | US-EPA | 1989                    | Rein         | orale             | chronique                            | 0,02 mg/kg/j                     | souris                         | LOAEL (37 mg/kg/j)             | 1000                | [100]         |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | LOAEL (40 mg/kg/j)             |                     |               |
| Dibromochlorométhane | ATSDR  | 1990                    | Rein         | orale             | aiguë                                | 0,04 mg/kg/j                     | souris                         | NOAEL (30 mg/kg/j)             | 1000                | [79]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | LOAEL (30 mg/kg/j)             |                     |               |
|                      | 1990   | Foie/Rein               | orale        | chronique         | 0,03 mg/kg/j                         | rat                              | NOAEL (60 mg/kg/j)             | 1000                           | [80]                |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | et LOAEL (60 mg/kg/j)          |                                |                     |               |
|                      | US-EPA | 1987                    | Foie         | orale             | chronique                            | 2 10 <sup>-2</sup> mg/kg/j       | rat                            | LOAEL (60 mg/kg/j)             | 100                 | [101]         |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | LOAEL (20 mg/kg/j)             |                     |               |
| Bromoforme           | ATSDR  | 1990                    | Neurologique | orale             | aiguë                                | 0,6 mg/kg/j                      | humain                         | NOAEL (17,9 mg/kg/j)           | 1000                | [80]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | et LOAEL (35,7 mg/kg/j)        |                     |               |
|                      | 1990   | Foie                    | orale        | chronique         | 0,2 mg/kg/j                          | rat                              | LOAEL (60 mg/kg/j)             | 100                            | [102]               |               |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  | NOAEL (20 mg/kg/j)             |                                |                     |               |
|                      | US-EPA | 1991                    | Foie         | orale             | chronique                            | 2 10 <sup>-2</sup> mg/kg/j       | rat                            | NOAEL (17,9 mg/kg/j)           | 1000                | [80]          |
|                      |        |                         |              |                   |                                      |                                  |                                | et LOAEL (35,7 mg/kg/j)        |                     |               |

# Notes

## Notes