



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Afssa – Saisine n° 2004-SA-0060

Saisine liée n° 2003-SA-0164

Maisons-Alfort, le 20 septembre 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité baryum dans les eaux destinées à la consommation humaine

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 17 avril 2003 par la Direction générale de la santé d'une demande d'avis relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité du baryum dans les eaux destinées à la consommation humaine.

Méthode d'expertise

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Eaux » les 3 mai et 4 juillet 2007, et du Comité d'experts spécialisé « Résidus et contaminants chimiques et physiques » le 6 juin 2007, l'Afssa rend l'avis suivant :

Considérant la démarche initiale d'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité dans les eaux destinées à la consommation humaine présentée dans le tome 1 (juin 2004 à avril 2007) du rapport de l'Afssa ;

Contexte réglementaire

Considérant les limites de qualité fixée pour le baryum par l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique :

- à 0,7 milligrammes par litre dans les eaux destinées à la consommation humaine,
- à 1 mg/L dans les eaux brutes superficielles ;

Caractérisation du danger

Considérant que le baryum est une substance possédant un seuil d'effet toxique ;

Considérant que sur la base d'effets cardiovasculaires l'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose une valeur guide de 0,7 mg/L ;

Considérant les limites des méthodes de détection du baryum dans l'eau utilisées à l'époque où ont été réalisées les études épidémiologiques ;

Considérant que l'US Environmental Protection Agency (US EPA), sur la base des néphropathies induites par le baryum observées chez la souris et le rat, propose une dose de référence pour l'exposition orale chronique (RfD) de 0,2 mg/kg p.c./j ;

27-31, avenue
du Général Leclerc
94701

Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 26 13
www.afssa.fr

REPUBLIQUE
FRANÇAISE

Considérant que la RfD proposée par l'US EPA est jugée comme la valeur toxicologique de référence chronique la plus pertinente pour évaluer les risques sanitaires liés à l'ingestion de baryum ;

Estimation de l'exposition

Considérant que le baryum peut être présent naturellement dans les ressources en eau et qu'il peut également être lié aux activités anthropiques exercées sur le bassin versant ;

Considérant que l'alimentation (aliments solides et eau de boisson) est le principal vecteur d'exposition au baryum, hors contexte professionnel ;

Considérant l'absence de données permettant d'estimer les apports alimentaires en baryum en France ;

Considérant cependant que les évaluations conduites notamment au travers d'études de types Total Diet Study (TDS) réalisées au Canada et au Royaume-Uni montrent que l'apport en baryum par l'alimentation serait inférieur à 2 mg/j pour les forts consommateurs ;

Considérant que les données disponibles de la base SISE-Eaux montrent que les concentrations maximales observées dans l'eau en France sont proches de 2 mg/L ;

Considérant que des concentrations dans l'eau supérieures à 2 mg/L sont exceptionnelles en raison de la limite imposée par la solubilité des sels de baryum dans l'eau ;

Conclusions et recommandations

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments :

Propose pour les situations de dépassement de la limite de qualité du baryum, une démarche scientifique détaillée dans la fiche 18 jointe en annexe,

Constata que l'ingestion d'une eau contenant 2 mg/L de baryum, proche des concentrations maximales observées dans l'eau en France, expose un individu à une dose (0,1 mg/kg p.c./j) inférieure à la valeur toxicologique de référence proposée par l'US EPA (0,2 mg/kg p.c./j), en prenant en compte l'ensemble des apports alimentaires,

Estime en conséquence, qu'il n'est pas justifié de fixer une limite de qualité pour le baryum.

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

Pascale BRIAND

Fiche 18 : Evaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité du baryum dans les eaux destinées à la consommation humaine

Limite de qualité : 0,7 mg/L

1 – Origines et sources de contamination

Le baryum présent dans l'eau est principalement d'origine naturelle. Ce composé est disséminé dans les roches magmatiques et sédimentaires, sous forme de sulfate (forme prépondérante) ou de carbonate.

Le principal minerai de baryum exploité est la barytine (ou baryte, ou barytite) ($BaSO_4$) que l'on retrouve dans les roches sédimentaires, métamorphiques et ignées. Les autres minerais de baryum sont la benstonite ($(Ba,Sr)_6(CO_3)_{13}(Ca,Mg,Mn)_7$) et la sanbornite ($BaSi_2O_5$). La withérite ($BaCO_3$) et la norséthite $BaMg(CO_3)_2$, riche en oxyde de baryum (BaO) sont peu exploitées.

Les concentrations les plus élevées sont retrouvées dans les eaux de pH acide dans lesquelles la solubilité du baryum est plus importante. Les concentrations dans l'eau sont relativement stables.

Le baryum (métal ou oxyde) et ses sels (notamment de sulfate et de carbonate) sont utilisés dans de nombreuses applications, telles que la fabrication du papier photographique, du verre, des peintures,...

2 – Traitements permettant de réduire la teneur en baryum dans les eaux

Conformément aux dispositions de l'article R.1321-50 du code de la santé publique, les produits et procédés de traitement mis sur le marché et destinés au traitement de l'eau destinée à la consommation humaine doivent, dans les conditions normales ou prévisibles de leur emploi, être conformes à des dispositions spécifiques définies par arrêté du ministre chargé de la santé visant à ce que (i) ils ne soient pas susceptibles, intrinsèquement ou par l'intermédiaire de leurs résidus, de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé humaine ou d'entraîner une altération de la composition de l'eau définie par référence à des valeurs fixées par cet arrêté ; (ii) ils soient suffisamment efficaces.

A ce jour et dans l'attente de la publication d'un arrêté relatif aux produits et procédés de traitement de l'eau, les dispositions spécifiques à respecter sont celles définies par :

- la circulaire du 28 mars 2001 ;
- la circulaire du 16 mars 1995, en cas d'emploi de procédés mettant en œuvre des modules de filtration membranaire.

Les informations collectées permettent d'identifier les traitements suivants pour diminuer les teneurs en baryum, sans préjudice des dispositions régulant l'autorisation de ces traitements :

Précipitation

Le baryum ne peut être éliminé que sous sa forme $BaCO_3$ lors de la décarbonatation des eaux. Il est alors co-précipité par le carbonate de calcium.

Echange d'ions

Les échangeurs d'ions cationiques forts ont des affinités qui augmentent avec la valence des ions. Ainsi, avec des résines sous forme sodique, les ions calcium, magnésium, strontium et baryum sont échangés par des ions sodium.

Nanofiltration

La nanofiltration retient préférentiellement les ions polyvalents. Les ions baryum sont donc retenus comme les alcalino terreux : calcium, magnésium, strontium.

¹ Circulaire DGS/VS 4 n° 2000-166 du 28 mars 2000 relative aux produits de procédés de traitement des eaux destinées à la consommation humaine, NOR : *MESP0030113C*

3 – Méthodes d'analyses :

L'arrêté du 17 septembre 2003² relatif aux méthodes d'analyse des échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performances précise que, dans le cas du baryum, la limite de quantification ne doit pas être supérieure à 0,1 mg/L.

Les principales méthodes normalisées sont les suivantes :

- NF EN ISO 11885 (Mars 1998) : dosage de 33 éléments par spectroscopie d'émission atomique avec plasma couplé par induction.
- NF EN ISO 17294-2 (Avril 2005) : application de la spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (ICP-MS) - Partie 2 : dosage de 62 éléments.
- NF EN ISO 14911 (Octobre 1999) : dosage par chromatographie ionique, des ions Li⁺, Na⁺, NH₄⁺, K⁺, Mn²⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Sr²⁺ et Ba²⁺ dissous - Méthode applicable pour l'eau et les eaux résiduaires. La limite de quantification citée dans la norme étant de 1 mg/L cette méthode est difficilement applicable au contrôle sanitaire.

Incertitude analytique

L'incertitude de mesure peut être estimée à partir d'essais inter-laboratoires en déterminant le coefficient de variation de la reproductibilité (CVR%). (AGLAE, 2003)

La concentration maximale testée lors d'essais inter-laboratoires est de 0,18 mg/L ; à cette concentration la valeur du CVR% est de 9,4 %. L'intervalle de confiance à 95% est de $\pm 0,017$ mg/L. La valeur supérieure des analyses est donc de l'ordre de 0,196 mg/L (AGLAE, 2003).

4 – Données d'exposition :

4.1 – Apport par l'air

Le baryum est présent dans l'air à faible teneur sous forme de particules provenant principalement des émissions industrielles, et plus spécifiquement de la combustion du charbon, du diesel et de l'incinération des déchets. La concentration dans l'air ambiant est estimée inférieure à 0,05 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (IPCS, 1990). Des concentrations dans l'air comprises entre 0,0015 à 0,95 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ étaient observées aux Etats-Unis d'Amérique avant 1984 (Santé Canada, 1990 ; IRIS, 1998 ; OMS, 2004)

4.2 – Apport par l'eau

Le programme réglementaire de contrôle sanitaire défini par l'arrêté du 11 janvier 2007³ prévoit l'analyse de ce paramètre au point de puisage (de 1 fois tous les 5 ans à 12 fois par an) et après traitement (de 1 à plus de 12 fois par an).

Une étude des données disponibles dans la base SISE-EAUX (Ministère chargé de la santé – DDASS - SISE-Eaux) pour la période de janvier 2003 à décembre 2006 montre que :

- des analyses⁴ sont disponibles pour 60 % des UDI (soit 16 374 UDI),
- au moins un résultat non-conforme a été observé sur moins de 0,5 % de ces unités de distribution d'eau desservant au maximum 337 000 personnes,
- le 50^{ème} percentile des résultats des 212 analyses non conformes est de 0,9 mg/L, le 95^{ème} percentile est de 1,7 mg/L et les valeurs maximales observées sont proches de 2 mg/L.

La solubilité est variable en fonction des anions présents dans l'eau : les solubilités du sulfate de baryum et du carbonate de baryum sont respectivement de 10^{-10} et $10^{-8,3}$ à 20°C. Ce qui pour une teneur de 9,5 mg/L de sulfates donne une limite de solubilité du baryum de 0,14 mg/L.

² Arrêté du 17 septembre 2003 relatif aux méthodes d'analyse des échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performance, NOR : SANP0323688A, JORF du 7 novembre 2003, p. 19027 à 19033

³ Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les fournies par un réseau de distribution, pris en application des articles R. 1321-10, R. 1321-15 et R. 1321-16 du code de la santé publique.

⁴ Analyses réalisées sur des prélèvements effectués soit en production, soit en distribution.

4.3 – Apport par les aliments

La plupart des denrées alimentaires contiennent moins de 2 mg de baryum par kg d'aliment (Gormican, 1970 ; Ysart *et al.*, 1999). Les aliments qui contribueraient le plus à l'exposition par voie alimentaire sont les céréales et certaines noix, le thé et le cacao.

Les facteurs de concentration dans les plantes et dans les organismes aquatiques ne sont pas connus (ATSDR, 2005).

L'apport alimentaire en baryum a été estimé dans des études anciennes représentatives des populations anglo-saxonnes. Les estimations sont comprises entre 0,3 et 1,77 mg/j (IPCS, 1990).

Des études de types TDS (Total Diet Study – étude de l'alimentation totale) ont été conduites dans différents pays :

- au Royaume-Unis en 1994, l'apport moyen alimentaire en baryum a été estimé à 0,58 mg/j pour l'ensemble de la population. L'apport pour les forts consommateurs adultes a été évalué à 1,3 mg/j (Ysart *et al.*, 1999)
- au Canada à partir d'études menées entre 1993 et 1999 (Santé Canada, 2005), l'apport alimentaire moyen en baryum pour différentes tranches d'âges a été estimé proche de 0,6 mg/j pour un individu adulte de 60 kg (Cf. Tableau 18.1)

Tableau 18.1 : Apports alimentaires journaliers moyens en baryum de la population canadienne par tranche d'âge – Total Diet Study de 1993 à 1999

Tranche d'âge	0-1 ans	1 à 4 ans	5 à 11 ans	12 à 19 ans	20 à 39 ans	40 à 64 ans	65 et plus	Ensemble de la population
Apport journalier $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{j}$	20 à 22,8	25,3	18,7	9,3 à 11,8	8,4 à 9,7	7,9 à 8,9	7,5 à 7,8	8,8

Cette dernière étude montre que l'apport moyen journalier est plus important chez les jeunes enfants.

Une étude réalisée en France de Biego *et al.* (1998) a permis d'estimer les apports pour les nourrissons de 3 mois *via* la consommation de différents types de laits : alors que l'apport par le lait maternel n'était que de 4 $\mu\text{g}/\text{j}$, l'apport par les différents types de lait était compris entre 39 et 59 $\mu\text{g}/\text{j}$.

L'apport moyen le plus élevé a été observé lors de l'ingestion de lait de soja (91 $\mu\text{g}/\text{j}$)⁵.

Le croisement des données de contaminations des aliments disponibles aux Etats-Unis (Gormican, 1970) et au Royaume-Uni (Ysart *et al.*, 1999) avec les données de consommation alimentaires extraites de l'étude INCA 1999⁶ permettent d'estimer les apports moyens journaliers à 0,63 mg/j, ce qui est cohérent avec les estimations conduites au Royaume-Uni et au Canada.

4.4 – Part des sources d'exposition

Hors contexte professionnel particulier, les aliments et l'eau constituent la principale source d'exposition au baryum.

Des estimations de ces apports alimentaires ne sont pas disponibles pour la population française. Cependant, les évaluations conduites, notamment au travers d'études de types Total Diet Study (TDS) au Canada et au Royaume-Uni, montrent que l'apport en baryum par l'alimentation serait inférieur à 2 mg/j pour les forts consommateurs.

En outre, des produits de contraste radiographique à base de sulfate de baryum ont été utilisés. Le sulfate de baryum est cependant très peu soluble et de ce fait faiblement absorbé (OMS, 2004 ; IPCS, 2001).

⁵ L'apport est estimé en considérant l'ingestion de 700 mL de lait par jour.

⁶ L'enquête INCA 1999 (enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires) a été réalisée auprès de 3003 sujets représentatifs de la population française.

5 - Effets sur la santé

Les formes solubles de sels de baryum sont rapidement absorbées à partir du tractus intestinal. Les taux d'absorption ont été déterminés chez le rat après exposition à de faibles doses (de l'ordre de 30 mg/kg p.c.). Le sel de chlorure est mieux absorbé que le sulfate et le carbonate (Taylor *et al.* 1962). Les essais chez l'animal ont été réalisés avec du chlorure de baryum (BaCl₂) et avec du nitrate de baryum [Ba (NO₃)₂] qui sont les plus solubles dans l'eau

Le baryum peut être transporté ou incorporé dans divers tissus, selon des mécanismes mal connus probablement proches de ceux impliqués dans le devenir du calcium et du strontium (IPCS, 1990). Le baryum est préférentiellement déposé dans l'os (Beliles, 1994 ; IPCS, 1990). La demie-vie du baryum dans l'os est estimée à 50 jours (Machata 1988). Le baryum active la sécrétion des catécholamines des médullo surrénales ; il peut déplacer le calcium des membranes cellulaires, ce qui en modifie la perméabilité et stimule les cellules musculaires. L'excrétion se fait très majoritairement par les fèces, environ 90% ; une faible part (2%) est éliminée dans les urines.

5.1 – Toxicité subchronique et chronique

Etudes chez l'animal

La toxicité chronique du baryum a été surtout étudiée par administration orale à des rats et des souris en se focalisant sur la pathologie cardiovasculaire, compte tenu des cas cliniques observés chez l'homme (Roza & Berman, 1971).

La durée d'administration de chlorure de baryum dihydraté a été de 4 à 13 semaines (Tardiff *et al.* 1980, US NTP 1994) ou de plus de cinq mois (Perry *et al.* 1989, Mc Cauley *et al.* 1985, US NTP 1994).

Schroeder et Mitchener (1975a) ont exposé des rats à de l'acétate de baryum dans l'eau (0 ou 5 mg/L). Ils constatent une augmentation de la fréquence de la protéinurie mise en évidence par bandelette. Il n'y a pas d'autres anomalies significatives. Une DMENO (LOAEL)⁷ de 0,61 mg/kg p.c./j a été proposée. Perry *et al.* (1983, 1985, 1989) ont exposé des rats à des doses de baryum par l'eau de boisson variant de 0,098 mg/kg p.c./j à 7,4 mg/kg p.c./j pendant 16 mois. Ils observent une augmentation de la pression artérielle systolique à partir du 8^{ème} mois jusqu'à la fin de l'étude. **Cependant, les auteurs de ces études ont indiqué que la nourriture des animaux qui ne respectait pas les apports nutritionnels recommandés, pouvait constituer un biais.**

Mc Cauley *et al.* (1985) n'ont observé aucune lésion d'organe après avoir exposé des rats mâles pendant 36 à 68 semaines et des femelles pendant 46 semaines ; Les doses cumulées de baryum *via* l'eau de boisson (forme non précisée) allaient de 1 à 38 mg/kg p.c.. Ces auteurs ont détecté des altérations glomérulaires à des doses de 150 mg/kg p.c./j chez des rats néphrectomisés unilatéralement. Sur le plan cardiovasculaire, l'exposition à 250 mg/L de baryum dans l'eau de boisson (soit une DMENO (LOAEL) de 38 mg/kg p.c./j en apports totaux) modifie la réponse au test à l'épinéphrine, sans que la signification physiopathologique de cette observation soit claire. L'effet éventuel sur la pression sanguine a été étudié sur des rats normo tendus et sur des rats sensibles à l'hypertension (Dahl salt-sensitive). L'étude a duré 16 semaines et aucun effet n'est observé, ce qui conduit à retenir une DMSENO (NOAEL)⁸ de 150 mg/kg p.c./j.

Le National Toxicology Program des Etats-Unis d'Amérique (US NTP, 1994) a mené des études chez les souris (B6C3F1) et chez les rats (F334/N) mâles et femelles, avec des durées d'exposition au chlorure de baryum *via* l'eau de boisson de 103 à 105 semaines. Une augmentation significative de l'incidence des néphropathies caractérisées par une atteinte tubulaire, a été observée chez les souris mâles et femelles exposées respectivement aux doses de 160 et 200 mg/kg p.c./j. Les anatomopathologistes du US NTP ont conclu que ces lésions étaient morphologiquement distinctes des lésions rénales dégénératives spontanées communément observées chez les souris âgées. La gravité des néphropathies était de modérée à marquée pour les mâles et femelles de ces groupes. Chez le rat, une néphropathie a été constatée dans les groupes traités et les groupes contrôls, mais, une augmentation du poids du rein des femelles est observée dans le seul groupe ingérant 2500 mg/L de baryum *via* l'eau de boisson.

⁷ Dose Minimale entraînant un Effet Nocif Observable (ou LOAEL : Low Observed Adverse Effect Level)

⁸ Dose Maximale Sans Effet Nocif Observable (ou NOAEL : No Observed Adverse Effect Level)

Etudes épidémiologiques

Brenniman *et al.* (1979, 1981, 1984) ont étudié les conséquences cardiovasculaires de l'exposition au baryum par l'eau de boisson. Une première étude rapporte les résultats d'une étude rétrospective de mortalité (1971-1975) menée dans des communautés de l'Illinois du Nord exposées à des concentrations élevées de baryum (2-10 mg/L). Les auteurs ont comparé les taux de mortalité de cause cardiovasculaire de ces communautés avec ceux de groupes appariés (caractéristiques démographiques et statut socio-économique) exposés à de faibles concentrations (inférieures ou égale à 0,2 mg/L). Le baryum était le seul paramètre qui dépassait les limites réglementaires dans l'eau. Le taux de mortalité de cause cardiovasculaire, d'artériosclérose et de toutes causes confondues était plus élevé pour les hommes et les femmes dans les communautés exposées à une eau riche en baryum. Les auteurs ont souligné l'absence de prise en compte de variables ayant pu influencer les résultats comme la mobilité de la population, l'utilisation d'adoucisateurs d'eau, le tabagisme, les habitudes alimentaires, l'activité physique.

Les mêmes auteurs ont mené une étude de morbidité dans deux communautés McHenry (1197 sujets adultes) et West Dundee (1203 sujets adultes), similaires sur le plan démographique et socio-économique mais différant par l'apport de baryum, 70 fois plus élevé dans la communauté West Dundee (7,3 mg/L). Trois prises de tension artérielle ont été réalisées et un questionnaire médical rempli. Aucune différence dans les chiffres de tension artérielle ou la fréquence des maladies cardiaques, des infarctus, de l'hypertension artérielle ou des maladies rénales n'a été constatée.

Deux sous-groupes de 85 personnes de chaque communauté n'ayant pas d'adoucisiteur d'eau, sans traitement pour une hypertension et vivant dans la communauté depuis plus de dix ans ont été constitués. Pour l'ensemble des éléments mesurés ou recherchés par questionnaire, les deux groupes sont identiques.

Wones *et al.* (1990) constatant que les études épidémiologiques ne permettaient pas clairement de mettre en lien l'exposition au baryum via l'eau de boisson et des effets cardiovasculaires, ont exposé onze volontaires à des concentrations dans l'eau de boisson (apport de 1,5 L/j) de 0 mg/L pendant 2 semaines, puis 5 mg/L pendant 4 semaines, puis 10 mg/L pendant les 4 dernières semaines. Ils ne constatent aucun impact significatif sur les facteurs de risque cardiovasculaire ou sur les paramètres mesurés (ECG, mesures de pressions artérielles, paramètres métaboliques). La dose de 10 mg/L correspondant à 0,21 mg/kg p.c./j est retenue par les auteurs comme DMSNO.

En conclusion, les études chroniques chez l'animal par voie orale ne mettent pas en évidence d'effet cardiovasculaire, mais une néphropathie tubulaire.

Les études épidémiologiques ne montrent aucun effet cardiovasculaire ni de maladie rénale jusqu'à une concentration dans l'eau de boisson de 7,3 mg/L. Cependant, aucun marqueur fonctionnel d'une néphropathie rénale n'a été recherché.

Il convient toutefois de souligner qu'à l'époque de ces études épidémiologiques, les méthodes d'analyses étaient caractérisées par des interférences et un seuil de quantification élevé. Etant donné la solubilité du sulfate de baryum, de telles concentrations dans l'eau ne sont envisageables que si la teneur en sulfates de l'eau est inférieure à 1 mg/L.

5.2 – Génotoxicité, mutagenèse et cancérogenèse

Les informations concernant la génotoxicité sont limitées. Aucune étude *in vivo* n'est publiée. La quasi-totalité des études *in vitro* concluent que le nitrate de baryum et le chlorure de baryum n'induisent pas de mutations géniques dans les essais bactériens avec ou sans activation métabolique (US NTP 1994, Monaco *et al.* 1990, Rossman *et al.* 1991). Deux études *in vitro* sur les cellules de mammifères (Cellules CHO – ovaire de hamsters chinois) conduite par le NTP (1994) sont négatives, seule une étude sur les cellules de lymphome de souris montre un résultat positif avec activation métabolique (NTP, 1994).

Les études de cancérogenèse n'ont pas mis en évidence d'augmentation de fréquence des tumeurs quelle que soit l'espèce animale ou la dose utilisée (US NTP, 1994).

5.3 – Reprotoxicité et tératogénèse

Dietz *et al.* (1992) ont étudié l'effet du baryum (chlorure dihydraté) sur la reproduction chez le rat et la souris. Les mâles des deux espèces ont été exposés 60 jours avant l'accouplement, les femelles 30 jours. Chez le rat, ils constatent une diminution du poids des nouveaux nés dans le groupe exposé à la plus forte dose de 200 mg Ba/kg p.c./j avec récupération au cinquième jour. Chez la souris, une diminution du nombre de petits par portée n'est pas dose dépendant.

Les effets observés sont donc transitoires ou sans relation avec la dose.

Compte tenu des effets observés lors d'une exposition au baryum et de l'absence de génotoxicité de cette substance, le baryum est une substance possédant un seuil d'effet toxique.

6 – Valeurs de référence

6.1 – Valeurs toxicologiques de référence chroniques

Le tableau 18.2 récapitule le mode de construction des valeurs toxicologiques de référence proposées par diverses instances. Les études critiques retenues sont décrites ci-après.

Tableau 18.2 : récapitulatif des valeurs toxicologiques de référence proposées par différentes instances

Source	VTR Chroniques		Type d'étude	Espèce	Effet critique	Référence de l'étude
ATSDR 2005 Draft	Chronic duration oral MRL ¹	0,6 mg Ba /kg p.c./j	Etude chronique (2 ans)	Souris	néphropathie	US NTP, 1994
US EPA IRIS, 2005	Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD)	0,2 mg Ba/kg p.c./j	Etude chronique (2 ans)	Souris	néphropathie	US NTP, 1994
OMS, 2003	Valeur Guide	0,7 mg Ba/L	Etude épidémiologique	Homme	Augmentation de la pression artérielle	Brenniman & Levy, 1984
Santé Canada 1990	CMA ²	1 mg Ba/L	Etude épidémiologique Etude moyenne et longue durée	Homme rats	Augmentation de la pression artérielle	Brenniman & Levy, 1984 Perry et al., 1983 et 1985

¹ MRL : Minimal Risk Level

² CMA : Concentration maximale admissible

L'Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR), en 2005, se fonde sur l'étude chronique chez la souris B6C3F proposée par le National Toxicology Program (US NTP, 1994). Une benchmark dose (BMD₀₅) de 80 mg/kg p.c./j qui correspond à une augmentation de 5 % de l'incidence des néphropathies est calculée ; la valeur basse de l'intervalle de confiance à 95% de cette BMD₀₅ (BMDL₀₅) est de 61 mg/kg p.c./j.

La construction du Minimum Risk Level (MRL) est basée sur ce BMDL₀₅ de 61 mg/kg p.c./j avec application d'un facteur de sécurité de 100 : 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme et 10 pour la variabilité interindividuelle.

L'US Environmental Protection Agency (US EPA) en 2005, se fonde sur la même étude que l'ATSDR. La RfD dérive de la BMDL₀₅ déterminée pour les rats mâles de 63 mg/kg p.c./j. L'US EPA justifie ce choix en indiquant que la BMDL₀₅ chez les mâles et les femelles sont très proches mais l'incertitude est moindre pour la BMD₀₅ dans l'estimation faite chez les souris mâles.

Un facteur de sécurité de 300 est appliqué : 10 pour l'extrapolation de l'animal à l'homme, 10 pour la variabilité interindividuelle et 3 en raison de l'insuffisance des données, notamment dans le domaine de la reprotoxicité.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime, malgré la néphrotoxicité avérée du baryum chez les animaux de laboratoire, que l'effet critique du baryum à faible concentration pour l'homme est l'effet sur la pression artérielle.

Considérant que l'étude épidémiologique qu'elle juge la plus pertinente (Brenniman & Levy, 1984) ne montre pas d'effet sur la pression artérielle chez des sujets ingérant une eau contenant 7,3 mg/L de baryum (Cf. 5.1 - Effets subchroniques et chroniques), l'OMS propose une valeur guide de 0,7 mg/L en appliquant un facteur de sécurité de 10 (variabilité interindividuelle) à cette DMSENO.

Santé Canada conserve la concentration maximale acceptable (CMA) de 1,0 mg/L proposée dans ses précédentes recommandations de 1978, au vu de l'étude épidémiologique de Brenniman et des études toxicologiques chez l'animal de Perry et al., 1983, 1985 qui conduisent à des valeurs proches.

6.2 - Valeurs de référence dans l'eau

Concernant l'eau de distribution, la limite de qualité est fixée à 0,7 mg/L par l'arrêté du 11 janvier 2007⁹. Plusieurs recommandations et valeurs paramétriques, présentées dans le tableau 18.3, sont retrouvées dans la littérature.

Tableau 18.3 : Valeurs de référence proposées par différents organismes

Valeur directive 98/83/CE Annexe IB	Valeur guide OMS 2004	Santé Canada (1990)	US EPA
/	0,7 mg/L	1 mg/L	2 mg/L

7 – Evaluation des risques

7.1 Choix de la Valeur toxicologique de référence chronique

Historiquement, la valeur guide proposée par l'OMS privilégie l'hypertension artérielle (HTA) comme effet critique. Cette instance fonde sa valeur guide dans l'eau de boisson sur une DMSENO correspondant à une concentration en baryum à laquelle il n'est pas associé d'hypertension artérielle chez l'homme (Brenniman & Levy, 1984).

Cependant, aucun signe cardiovasculaire n'a été observé dans des études épidémiologiques ou expérimentales et aucune donnée humaine ne permet de réfuter ou de soutenir l'hypothèse d'un lien entre la consommation de baryum via l'eau de boisson et la survenue d'une hypertension artérielle qui est une pathologie multifactorielle complexe.

De plus les données expérimentales animales montrent une relation dose-réponse pour les néphropathies induites par le baryum chez la souris mâle ou femelle, espèce la plus sensible au vu des résultats. En se basant sur cet effet critique, l'US EPA propose une Reference dose (RfD) de 0,2 mg/kg p.c./j en 2005 (US EPA, 2005). **Dans le cadre de cette évaluation, le groupe de travail propose donc de retenir cette VTR de 0,2 mg/kg p.c./j.**

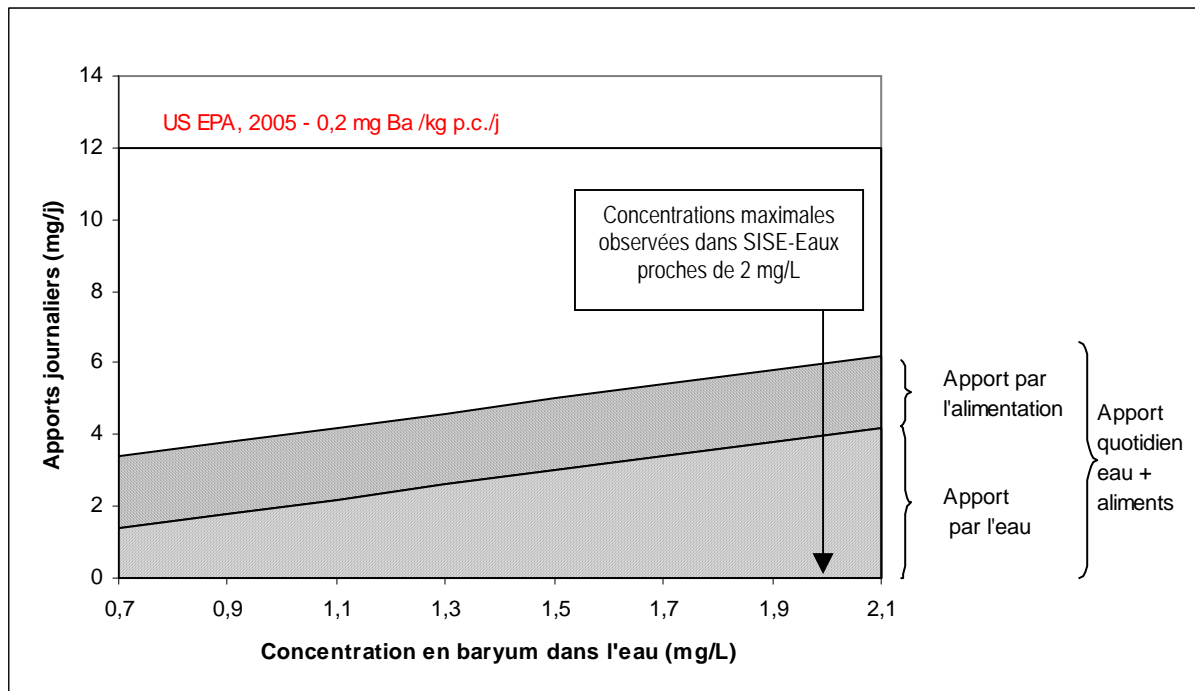
7.2 Estimation des apports en baryum et comparaison à la VTR chronique

Des estimations des apports alimentaires ne sont pas disponibles pour la population française. Cependant, les évaluations conduites notamment au travers d'études de types Total Diet Study (TDS) dans les pays anglo-saxons montrent que l'apport en baryum par l'alimentation serait inférieur à 2 mg/j pour les forts consommateurs.

Les concentrations maximales observées dans les eaux distribuées en France sont proches de 2 mg/L. L'ingestion d'une telle eau expose un individu adulte de 60 kg ingérant 2 litres d'eau par jour à une dose inférieure à 0,07 mg/kg p.c./j.

En suivant ces hypothèses conservatrices, les apports cumulés : eau et aliments solides, sont inférieurs à la valeur toxicologique de référence proposée par l'US EPA (Graphique 18.1).

⁹ Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique



Graphique 18.1 : Apport en baryum via l'eau et les aliments pour une concentration croissante dans l'eau de boisson - individu adulte consommant 2 litres d'eau par jour.

Références

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2005. Toxicological profile for Barium. (Draft for Public Comment). Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
- Beliles R.P., The metals. In G. D. Clayton and F. E. Clayton, eds., *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 4th ed., Vol. II, Part C, Wiley, New York, 1994, pp. 1879–2352.
- Biego GH, Joyeux M, Hartemann P, Debry G. Determination of mineral contents in different kinds of milk and estimation of dietary intake in infants. *Food Addit Contam.* 1998 Oct;15(7):775-81
- Brenniman G.R., Levy P.S., Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. In *Advances in modern toxicology*. Clabrese EJ, ed Princeton, NJ: Princeton Scientific Publications 1984 pp 231-240.
- Brenniman G.R., Namekata T., Tojola W.H., Carnow B.W., Levy P.S (1979); Cardiovascular disease death rates in communities with elevated levels of barium in drinking water. *Environnemental Research* 1979, 20:1-324
- Brenniman G.R., Tojola W.H, Levy P.S., Carnow B.W., Namekat T (1981). High barium levels in public drinking water and its association with elevated blood pressure. *Arch Environ Health* 1981, 36 (1), 28- 32
- Brenniman GR, Levy PS (1985) Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. In : Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. *Inorganics in water and cardiovascular disease. Advances in modern environmental toxicology*. Vol. IX. Princeton Publishing Co., Princeton, NJ. p. 231-240 (1985).
- Dietz D.D., Elwell M.R., Davis W.E., Meirhenry E.F., Subchronic toxicity of barium chloride dehydrate administered to rats and mice in the drinking water. *Fundam Appl Toxicol* 1992, 19 (4) 527-537
- Gormican A (1970) Inorganic elements in foods used in hospital menus. *Journal of the American Dietetic Association*, 56:397–403.
- IPCS (1990) Barium. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 107).
- IPCS (2001) Barium and barium compounds. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Concise International Chemical Assessment Document 33).
- Kojola W.H., Brenniman G.R., Carnow B.W., A review of environmental characteristics and health effects of barium in public water supplies. *Rev Environ Health* 1979, 3 (1) 79-85
- Machata G., Barium, 1988 in *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, HG Seiler and H Sigel eds, Marcel Dekker, Inc PP 97-10
- McCauley PT, Douglas BH, Laurie RD, et al. 1985. Investigations into the effect of drinking water barium on rats. *Adv Mod Environ Toxicol, Inorg Drinking Water Cardiovasc Dis* 9:197-210.
- McCauley P.T., Washington I.S., Barium bioavailability as the chloride, sulphate or carbonate salt in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1983, 6 (2) 209-217
- Monaco M, Dominici R, Barisano P, et al. 1990. Mutagen activity of barium chloride in *Salmonella typhimurium*. *Med Lav* 81:54-64.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : Baryum in Drinking-water (2004) WHO/SDE/WSH/05.08/55 http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/barium/en/
- Perry HM Jr, Kopp SJ, Perry EF, et al. 1989. Hypertension and associated cardiovascular abnormalities induced by chronic barium feeding. *J Toxicol Environ Health* 28:373-388.
- Rossmann TG, Molina M, Meyer L, et al. 1991. Performance of 133 compounds in the lambda prophage induction endpoint of the Microscreen assay and a comparison with *S. typhimurium* mutagenicity and rodent carcinogenicity assays. *Mutat Res* 260:349-367.
- Roza O, Berman LB. 1971. The pathophysiology of barium: Hypokalemic and cardiovascular effects. *J Pharmacol Exp Ther* 177:433-439.
- Santé Canada – Recommandations pour la qualité de l'eau potable; Baryum (1990), http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/doc_sup-appui/index_f.html
- Santé Canada. 2005. Canadian total diet study. Ottawa, Ontario: Health Canada. http://www.hcsc.gc.ca/food-aliment/cs-ipc/fr-ra/e_tds.html. August 02, 2005.
- Schroeder H.A, Mitchener M., Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *J Nutr* 1975b, 105 (4) 452-458
- Schroeder H.A, Mitchener M., Life-term studies in rats: effects of aluminium, barium, beryllium and tungstene. *J Nutr* 1975a, 105 (4): 421-427
- Tardiff R.G., Robinson M., Ulmer N.S., Subchronic oral toxicity of BaCl₂ in rats. *J Environ Pathol Toxicol* 1980, 4 (5-6): 267-275
- Taylor D.M., Bligh P.H., Duggan M.H., The absorption of calcium, strontium, barium and radium from the gastrointestinal tract of the rat. *Biochem J* 1962, 83: 25-29
- US EPA, Toxicological review of barium and compounds (2005), in support of summary information on the Integrated Risk Information System, March 1998 Minor revisions January 1999 Reference dose revised June 2005 EPA/635/R-05/001 - www.epa.gov/iris

US NTP (1994) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program (NTP TR 432; NIH Publication No. 94-3163; NTIS PB94-214178).

Wones RG, Stadler BL, Frohman LA. 1990. Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factors. *Environ Health Perspect* 85:355-359.

Ysart G., Miller P., Crews H., Robb P., Baxter M., De L'Argy C., Lofthouse S., Sargent C. and Harrison N. (1999) Dietary exposure estimates of 30 elements from UK Total Diet Study. *Food Additives and Contaminants*, 1999, Vol. 16, N°9, 391-403.