



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Afssa – Saisine n° 2004-SA-0070

Saisine liée n° 2003-SA-0164

Maisons-Alfort, le 15 avril 2010

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 du paramètre « trihalométhanes totaux » dans les eaux destinées à la consommation humaine.

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

1. RAPPEL DE LA SAISINE

Il a été demandé en 2003 à l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa), par la direction générale de la santé, une évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, pour une liste de paramètres dont les « trihalométhanes totaux », pour lesquels une expertise spécifique a été engagée par l'Afssa à partir du mois de mars 2009.

2. CONTEXTE

L'annexe I de 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 fixe la limite de qualité à 100 microgrammes par litre pour le paramètre « trihalométhanes totaux »;

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par le groupe de travail « non conformités » selon la démarche 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 rapport de l'Afssa daté de septembre 2004.

L'avis du groupe de travail « non conformités » relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement de la limite de qualité du paramètre « trihalométhanes totaux » dans les eaux destinées à la consommation humaine a été adopté par le CES « Eaux » le 2 février 2010 et par le CES « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » le 22 février 2010.

4. ARGUMENTAIRE

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du Comité d'experts spécialisé « Eaux » et du Comité d'experts spécialisé « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

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

4.1 – Origines et sources de contamination des eaux

4.1.1 - Contamination des eaux brutes

Certains trihalométhanes (THM) sont utilisés comme solvants dans l'industrie chimique. Ils peuvent aussi être présents dans les effluents des papeteries (utilisation du chlore pour le blanchiment de la pâte à papier) et les effluents domestiques. Les utilisations historiques du chloroforme comme anesthésique, ingrédient de liniments, dentifrice ou antitussif sont abandonnées.

4.1.2 - Les trihalométhanes formés lors de l'étape de traitement de l'eau

4.1.2.1 - Les trihalométhanes comme impuretés du chlore

Des THM peuvent être apportés sous forme d'impuretés par des solutions de chlore gazeux, principalement sous forme de chloroforme et de bromoforme, à des concentrations de l'ordre de 2 mg/kg et 14 mg/kg respectivement (Montiel, 1980).

4.1.2.2 - Les trihalométhanes comme sous-produits de chloration des eaux destinées à la consommation humaine

En 1974, Rook et Bellar furent les premiers à identifier les sous-produits de chloration dans des eaux traitées par le chlore, les dérivés formés les plus importants étant le chloroforme et le bromodichlorométhane.

La réaction d'un oxydant utilisé en désinfection de l'eau potable sur la matière organique naturelle forme des sous-produits de désinfection et en particulier, des trihalométhanes (THM) (cf. figure 1).

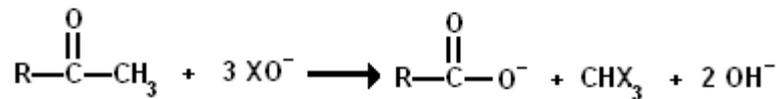


Figure 1 : Mécanisme général de formation des THM

Cette famille regroupe les composés à un atome de carbone substitué par des halogènes. La formule brute de cette famille de molécule est CHX_3 où X est un halogène (chlore, brome, iode, fluor) ou une combinaison d'halogènes. Les THM les plus fréquemment détectés dans l'eau de boisson sont le chloroforme (CHCl_3) noté **TCM**, le bromodichlorométhane (CHBrCl_2) noté **BDCM**, le dibromochlorométhane (CHBr_2Cl) noté **DBCM** et le bromoforme (CHBr_3) noté **TBM**.

Les facteurs qui influencent la formation des THM sont :

Au niveau des filières de traitement :

- la matière organique naturelle qui comprend un ensemble de substances humiques (acides fulviques et humiques) et non humiques. La concentration en matière organique peut être globalement estimée par la mesure du carbone organique total (COT), l'oxydabilité au permanganate de potassium et l'absorbance UV à 254 nm ;
- la présence d'halogénures et, en particulier les bromures qui, sous l'action du chlore, sont oxydés en acide hypobromeux qui réagit avec la matière organique pour donner des composés organobromés ;
- le pH. Lorsqu'il est supérieur à 7,5, il favorise la formation des THM ;

- la température, car elle agit sur la cinétique de formation des THM. Une augmentation de la température accélère la formation des THM ;
- le temps de contact entre le chlore et l'eau ;
- la concentration en chlore libre. Le chlore combiné (chloramines) ne conduit pas à la formation de THM ;

Au niveau du réseau de distribution d'eau destinée à la consommation humaine :

- la présence de postes de rechloration permet la formation de THM par action du chlore libre résiduel sur les matières organiques des biofilms ;
- au contraire, l'arrivée et le stockage de l'eau dans les réservoirs peuvent conduire à une réduction de la teneur en THM par dégazage et volatilisation.

L'annexe 1 présente les principales propriétés physico-chimiques des trihalométhanes.

4.2 – Prévention de la formation des trihalométhanes dans les eaux destinées à la consommation humaine

Une fois formés, les THM ne peuvent pas être facilement éliminés des eaux traitées. Seules des mesures de prévention de leur formation sont envisageables. Elles permettent de diminuer les teneurs en précurseurs de THM (matière organique) et les doses de chlore sans compromettre l'efficacité de la désinfection. Elles consistent à :

- supprimer l'usage du chlore en prétraitement des eaux de surface ;
- optimiser la clarification de l'eau en vue d'obtenir la meilleure élimination possible de la matière organique ;
- réduire au maximum la demande en chlore de l'eau.

Les traitements suivants permettent de diminuer les teneurs en précurseurs de THM, sans préjudice des dispositions réglementaires relatives à la procédure d'autorisation de ces traitements :

Coagulation-floculation – séparation

L'abattement des précurseurs de THM par des filières classiques avec les réactifs à la dose optimale est de l'ordre de 30 %. Cependant, lorsque le chlorure ferrique est utilisé en coagulation à pH acide (de l'ordre de 5,5), la réduction peut atteindre 70 %.

Filtration biologique lente

Par ce procédé, le pourcentage de diminution de la concentration en précurseurs de THM se situe autour de 50 %.

Adsorption sur charbon actif

Le traitement au charbon actif en poudre n'est efficace sur l'abattement des précurseurs de THM qu'à des doses supérieures aux plages habituelles d'utilisation de ce réactif.

L'efficacité du charbon actif en grain est bonne dans les premiers mois de la mise en œuvre du matériau et chute à 20 % environ au bout de six mois.

Les lits fluidisés de charbon actif en poudre couplés à une filtration permettent un abattement de l'ordre de 50 %.

Rétention membranaire

La nanofiltration est efficace pour la rétention de la matière organique naturelle avec un abattement du carbone organique dissous de 70 à 95 % pour un seuil de coupure inférieur à 300 Da (De la Rubia, 2008).

L'osmose inverse est également très efficace pour le traitement des précurseurs de THM.

4.3 – Variations spatio-temporelles des concentrations en THM dans les réseaux d'alimentation en eau potable

La variabilité observée sur les concentrations en THM dans les eaux distribuées (Rodriguez *et al.*, 2001 ; Uyak *et al.*, 2008) est influencée par plusieurs facteurs.

4.3.1 - Variabilité saisonnière

Les concentrations moyennes en THM sont généralement plus faibles en hiver qu'aux périodes chaudes et humides (été, automne) dans des rapports allant de 1,5 à 2 (Chen *et al.*, 1998). Ces variations sont principalement dues à des changements de la qualité de l'eau brute (température, matière organique naturelle, concentration en bromures). Ces changements ont des conséquences sur l'efficacité des étapes de traitement de l'eau concourant à l'élimination des précurseurs de THM et sur les réactions de formation de THM.

4.3.2 - Variabilité spatiale

Selon toutes les études d'évolution des concentrations en THM entre la sortie de l'installation de traitement et des points du réseau de distribution d'eau, les teneurs en THM augmentent avec le temps de séjour (jusqu'à six fois la concentration en sortie d'usine, deux fois en moyenne). Les postes de chloration sur le réseau peuvent modifier voire favoriser localement la formation des THM (Lee *et al.*, 2007).

4.4 – Méthodes d'analyses

L'arrêté du 17 septembre 2003¹ relatif aux méthodes d'analyse des échantillons d'eau et à leurs caractéristiques de performances précise que, dans le cas des THM, la justesse et la fidélité ne doivent pas dépasser 25 % de la valeur paramétrique (soit 25 µg/L). La limite de détection ne doit pas dépasser 10 % du quart de la valeur paramétrique (soit 2,5 µg/L) et la limite de quantification, de 5 µg/L.

La norme européenne NF EN ISO 5667-3 de juin 2004 relative aux lignes directrices pour la conservation et la manipulation des échantillons d'eau préconise d'ajouter 8 mg de thiosulfate de sodium pentahydraté pour 100 mL d'échantillon avant le prélèvement, si l'échantillon est chloré. Cette manipulation permet de bloquer les réactions de formation des trihalométhanes dans les fioles au moment du prélèvement, jusqu'à l'analyse de l'échantillon.

Les méthodes analytiques normalisées sont les suivantes :

NF EN ISO 10301 Juillet 1997 - Qualité de l'eau - Dosage des hydrocarbures halogénés hautement volatils - Méthodes par chromatographie en phase gazeuse ;

NF EN ISO 15680 Janvier 2004 - Qualité de l'eau - Dosage par chromatographie en phase gazeuse d'un certain nombre d'hydrocarbures aromatiques monocycliques, du naphthalène et de divers composés chlorés par dégazage, piégeage et désorption thermique.

Cependant, d'autres méthodes analytiques sont utilisées.

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, 2007).

¹ 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. 19 027 à 19 033

Tableau 1 : Incertitude analytique en fonction de la concentration en THM dans l'eau – Résultats issus d'essais inter-laboratoires, toutes méthodes analytiques confondues (AGLAE, 2007).

	Niveau de concentration dans l'eau (µg/L)	2	3	4	5	6	7	8
TCM	CVR (%)	27,8	23,3	21,1	19,7	18,8	18,2	17,7
	Estimation de l'incertitude* (µg/L)	± 1,1	± 1,4	± 1,7	± 2,0	± 2,3	± 2,6	± 2,8
BDCM	CVR (%)	19,3	19,3	-	-	-	-	-
	Estimation de l'incertitude* (µg/L)	± 0,8	± 1,2	-	-	-	-	-
DBCm	CVR (%)	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	18,0	-
	Estimation de l'incertitude* (µg/L)	± 0,7	± 1,1	± 1,4	± 1,8	± 2,2	± 2,5	-
TBM	CVR (%)	21,2	21,0	21,0	20,9	20,9	-	-
	Estimation de l'incertitude* (µg/L)	± 0,9	± 1,3	± 1,7	± 2,1	± 2,5	-	-

* Intervalle de confiance à 95 % (2 x CVR)

Pour ces valeurs inférieures à la limite de qualité des THM, les coefficients de variation inter-laboratoires sont de l'ordre de 20 %.

4.5 – Données de contamination des eaux destinées à la consommation humaine

Dans le cadre du contrôle sanitaire, les THM sont considérés comme des indicateurs de l'ensemble des sous produits de chloration.

Le programme réglementaire du contrôle sanitaire défini par l'arrêté du 11 janvier 2007² prévoit la réalisation d'analyses de ce paramètre, en fonction de la population desservie par l'unité de distribution (UDI), en deux types de points :

- au point de mise en distribution, c'est-à-dire en sortie de l'usine de traitement (TTP)
- et au point d'utilisation, c'est-à-dire aux robinets normalement utilisés pour la consommation de l'eau.

Une étude des données disponibles dans la base SISE-Eaux (*Ministère chargé de la santé – DDASS - SISE-Eaux*) pour une période de 8 ans (janvier 2000 à décembre 2008) permet d'examiner les résultats relatifs aux concentrations en THM totaux par type d'installation (au point de mise en distribution et au point d'utilisation).

Les résultats bruts montrent que des analyses sont disponibles pour environ 13600 installations points de mise en distribution et pour 6800 points d'utilisation.

Afin de prendre en compte les résultats analytiques non quantifiés pour la description de la distribution de la contamination de l'eau destinée à la consommation humaine en THM, les valeurs inférieures à une limite de quantification ont été estimées égales à la moitié de cette valeur (*cf.* annexe 2).

Un renforcement de la chloration a été pris suite aux consignes d'aménagement de la chloration diffusées dans la circulaire DGS n°524/DE n°19-03 du 7 novembre 2003 dans le cadre de l'application du plan vigipirate. L'examen des données de la base SISE-Eaux ne montre cependant pas de différence entre les concentrations moyennes en THM des eaux destinées à la consommation humaine sur les périodes allant de janvier 2000 à décembre 2003 d'une part et de janvier 2004 à décembre 2008 d'autre part.

² Arrêté du 11 janvier 2007 relatif au programme de prélèvements et d'analyses du contrôle sanitaire pour les eaux 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.

La médiane des concentrations moyennes en THM totaux par unité de distribution ou UDI (type d'installation relative au point d'utilisation) est de 10 µg/L. Le 95^{ème} percentile de cette distribution est de 49 µg/L.

La médiane des concentrations moyennes en THM totaux par unité de traitement d'eau potable ou TTP (type d'installation relative au point de mise en distribution) varie en fonction de l'origine de l'eau non traitée. Elle est de 6 µg/L pour des eaux d'origine souterraine et de 20 µg/L pour des eaux d'origine superficielles. Les 95^{ème} percentiles respectifs de ces distributions sont de 23 µg/L et 69 µg/L. Quelle que soit la période de référence (2000-2003 ou 2004-2008), il existe une différence significative entre les concentrations moyennes en THM totaux en sortie d'installation de traitement selon l'origine de l'eau brute (eau de surface, eau souterraine ou eau mixte)³.

La part de la concentration des différents THM individualisés sur la concentration en THM totaux varie en fonction de la qualité de l'eau brute (en particulier en fonction de la teneur en précurseurs inorganiques des THM que sont les ions bromures). Il n'y a pas de différence dans la part des concentrations des différents THM individualisés sur la concentration en THM totaux entre des eaux issues des points de mise en distribution d'une part et de point d'utilisation d'autre part. En moyenne, un quart de la concentration en THM totaux se rapporte à la concentration en chloroforme, les trois quarts restant se rapportant aux concentrations en THM bromés (BDCM, DBCM et TBM). La prédominance des trihalométhanes bromés pourrait s'expliquer par la réactivité du brome dans les réactions nucléophiles qui est plus rapide par rapport au chlore. Il est à noter que l'utilisation des dérivés bromés dans le traitement des tours aéroréfrigérantes pourrait conduire à une augmentation des concentrations en ions bromures dans le milieu récepteur. Enfin, une autre explication pourrait être la différence de volatilité entre les différentes espèces avec un stripping plus important du chloroforme par rapport aux THM bromés, phénomène pouvant s'opérer notamment au niveau des réservoirs remplis par surverse.

Le nombre de résultats relatifs aux plus fortes concentrations moyennes par installation SISE-Eaux en THM totaux est détaillé dans le tableau 2.

Tableau 2 : Nombre de résultats relatifs aux plus fortes concentrations moyennes en THM totaux

Classes de concentrations	Point d'analyse	2000-2003	2004-2008
50 µg/L < [TTHM] _{moy} < 100 µg/L	Mise en distribution	130 / 5876	176 / 12486
	Utilisation	30 / 783	281 / 6407
[TTHM] _{moy} > 100 µg/L	Mise en distribution	23 / 5876	21 / 12486
	Utilisation	4 / 783	19 / 6407

En termes de non conformités, sans estimer la moyenne sur les concentrations en THM totaux par installation SISE-Eaux, au moins un résultat supérieur à 100 µg/L en THM totaux a été observé sur 139 installations de traitement parmi 13600 et sur 100 unités de distribution parmi 6800.

4.6 – Effets sur la santé

4.6.1 - Données chez l'animal

Les données toxicologiques relatives au chloroforme sont beaucoup plus complètes que celles relatives aux THM bromés.

Les effets cancérigènes et reprotoxiques sont considérés comme les plus pertinents dans le cadre de cette saisine. De la même façon, seules les études impliquant une exposition par voie orale seront retenues dans ce paragraphe, bien que d'autres voies d'exposition aient fait l'objet d'études nationales⁴.

³ Test de Student (p < 0,0001)

⁴ Damien Mouly, Violaine Gayon, Frédéric Dor, Cécile Kairo, Pascal Beaudeau. Evaluation des risques sanitaires des sous-produits de chloration de l'eau potable. Partie 2 – Estimation de l'exposition, caractérisation du risque et faisabilité d'une surveillance épidémiologique des pathologies liées à la surchloration dans la population générale. Institut de veille sanitaire, editor. 1-51. 2007. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire.

4.6.1.1 - Toxicité aiguë des THM

Chez le rat, les signes cliniques d'intoxication aiguë sont semblables pour tous les THM et se caractérisent par une prostration, une sédation, une atonie musculaire, une ataxie et une piloérection. Les DL₅₀ pour le TCM, le BDCM, le DBCM et le TBM sont respectivement de 908, 916, 1186 et 1388 mg/kg p.c chez le rat mâle et de 1 117, 969, 848 et 1 147 mg/kg p.c chez le rat femelle (Santé Canada, 2006).

4.6.1.2 - Toxicocinétique des THM

L'inhalation est la voie principale d'exposition au chloroforme chez l'homme. L'absorption pulmonaire dépend de la concentration dans l'air inhalé, de la durée d'exposition, du coefficient de partage sang/air, ainsi que du débit respiratoire (ATSDR, 1997).

Les études chez l'animal montrent que l'absorption gastro-intestinale est rapide (pic sanguin observé environ une heure après l'administration *per os*) et complète (64 à 98 %) (US EPA, 2001).

Une fois ingéré, le chloroforme est largement distribué, préférentiellement dans les tissus adipeux, le foie et les reins.

Chez l'homme comme chez l'animal, le chloroforme est métabolisé dans le foie par le système de monooxygénases à cytochrome P 450. En présence d'oxygène, le chloroforme est métabolisé en trichlorométhanol, qui donne du phosgène suite à la perte d'un atome de chlore. Le phosgène peut former des liaisons covalentes avec les constituants nucléophiles des macromolécules cellulaires et notamment les protéines tissulaires. Le phosgène se fixe aussi au glutathion qui est le principal agent de détoxification du phosgène dans l'organisme.

L'élimination du chloroforme se fait essentiellement par voie pulmonaire, soit sous forme inchangée, soit sous forme de CO₂, métabolite ultime du chloroforme. Dans une moindre mesure, l'élimination est urinaire et fécale.

L'absorption du BDCM est rapide et complète. La distribution est comparable à celle du chloroforme (essentiellement hépatique et rénale).

Le BDCM est métabolisé en phosgène tandis que le DBCM et le TBM le sont en analogues bromés du phosgène. L'élimination des THM bromés est similaire à celle du chloroforme.

4.6.1.3 - Génotoxicité et mutagénicité des THM

Dans des tests *in vitro* sur lymphocytes humains et *in vivo* sur des cellules de moelle osseuse de souris, les quatre THM provoquent des échanges de chromatides sœurs (bromoforme > DBCM > BDCM > chloroforme), indiquant une certaine génotoxicité. En effet, Pegram *et al.* (1997) ont démontré que les THM bromés subissaient une conjugaison au glutathion catalysée par la glutathion S-transférase thêta 1 (GST-T1) et que les dérivés conjugués formés dans cette voie métabolique étaient beaucoup plus mutagènes que ceux formés avec le chloroforme. Ainsi, les THM bromés se sont montrés plus mutagènes que le chloroforme dans des essais sur *Salmonella typhimurium*.

4.6.1.4 - Toxicité chronique du chloroforme

Des groupes de chiens Beagle (8 animaux par sexe et par dose) ont été exposés pendant 7 ans et demi à du chloroforme administré dans du dentifrice conditionné dans des capsules de gélatine à des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg p.c./j. Sur la base de l'observation de kystes graisseux sur le foie des animaux, une DMENO de 15 mg/kg p.c./j a été proposée par les auteurs (Heywood *et al.*, 1979). Cette étude sert d'étude pivot pour l'établissement des valeurs toxicologiques de référence chroniques pour les effets non cancérogènes du chloroforme.

4.6.1.5 - Cancérogénicité

4.6.1.5.1 - Chloroforme

Des groupes de rats Osborne-Mendel et de souris B₆C₃F₁ mâles et femelles (50 par sexe, par espèce et par dose) ont été exposés au chloroforme dilué dans l'huile de maïs par gavage. Les rats mâles ont reçu des doses de 0, 90 ou 180 mg/kg p.c./j cinq fois par semaine pendant 78 semaines. Les rats femelles ont reçu des doses de 0, 125 ou 250 mg/kg p.c./j cinq fois par semaine au cours des 22 premières semaines, et ensuite les mêmes doses que les mâles.

Concernant l'étude des effets cancérogènes chez la souris, les mâles reçoivent des doses de 0, 100 ou 200 mg/kg p.c./j et les femelles, des doses de 0, 200 ou 400 mg/kg p.c./j au cours des 18 premières semaines. Pendant le reste de la période d'exposition (75 semaines), des doses de 0, 150 et 300 mg/kg p.c./j et de 0, 250 et 500 mg/kg p.c./j ont été administrées respectivement aux souris mâles et femelles.

Chez les rats mâles, une augmentation statistiquement significative de l'incidence des cancers du rein a été observée alors que l'incidence des carcinomes hépatocellulaires s'est accrue chez les souris des deux sexes (NCI, 1976a).

Des groupes de rats Osborne-Mendel males (50 à 330 par groupe) et des souris femelles B₆C₃F₁ (50 à 430 par groupe) ont été exposés pendant 104 semaines à du chloroforme administré par voie orale dans l'eau de boisson. Les concentrations en chloroforme dans l'eau sont de 0, 200, 400, 900, 1800 mg/L soit des doses de 19 à 160 mg/kg p.c./j pour les rats et des doses de 34 à 263 mg/kg p.c./j pour les souris. Une augmentation significative de l'incidence des adénomes et adénocarcinomes des cellules du tubule rénal est notée chez les rats males, alors qu'aucune tumeur n'est observée chez les souris femelles (Jorgenson *et al.*, 1985).

Des groupes de souris C57B1, CBA, CF/1 et ICI ont été exposés à du chloroforme administré dans du dentifrice ou de l'huile d'arachide à des doses comprises entre 0 et 60 mg/kg p.c./j pendant 80 semaines. Seule une augmentation de l'incidence des tumeurs épithéliales du rein à la dose de 60 mg/kg p.c./j chez les souris ICI mâles a été notée (Roe *et al.*, 1979).

4.6.1.5.2 - BDCM

Des groupes de rats F344/N et de souris B₆C₃F₁ mâles et femelles (50 par groupe, par espèce et par sexe) ont été exposés pendant 102 semaines à du BDCM dans l'huile de maïs par gavage. Les doses de BDCM administrées sont de 0, 50 ou 100 mg/kg p.c./j pour les rats, de 0, 25 et 50 mg/kg p.c./j pour les souris mâles et de 0, 75 et 150 mg/kg p.c./j pour les souris femelles.

Chez les rats des deux sexes, une augmentation de l'incidence d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules du tubule rénal ainsi que des tumeurs du colon (polypes adénomateux et adénocarcinomes) a été observée.

Chez la souris mâle, une augmentation du nombre d'adénomes et d'adénocarcinomes du rein est observée alors que chez la souris B₆C₃F₁ femelle, cette augmentation porte sur les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires (NTP, 1987).

Dans une étude effectuée par le NTP (2006), des rats mâles F344/N ont été exposés au BDCM dans l'eau potable pendant deux ans à des concentrations équivalentes à des doses journalières moyennes de 0, 6, 12 ou 25 mg/kg p.c. Les auteurs n'observent pas d'incidence accrue de néoplasmes. Seuls des signes d'inflammation au niveau hépatique sont observés chez les animaux exposés aux doses les plus élevées. Dans la même étude, des souris femelles B₆C₃F₁ exposées à des concentrations équivalentes à des doses journalières moyennes de 0, 9, 18 ou 36 mg/kg p.c./j n'ont pas présenté une incidence accrue de tumeur par rapport aux groupes témoins.

4.6.1.5.3 - DBCM

Du DBCM dans de l'huile de maïs a été administré par gavage, à raison de 0, 40 ou 80 mg/kg p.c./j, cinq fois par semaine pendant 104 semaines, à des groupes de 50 rats F344/N mâles et femelles. Des groupes de 50 souris B₆C₃F₁ mâles et femelles ont reçu de la même façon des doses de 0, 50 ou 100 mg/kg p.c./j cinq fois par semaine pendant 105 semaines (NTP, 1985).

Chez le rat, aucune tumeur n'a été observée. Seule une augmentation dose-dépendante des stéatoses hépatiques pour les deux sexes et des néphroses pour les femelles uniquement ont été observées.

Chez la souris B₆C₃F₁, une incidence significativement accrue de carcinomes hépatocellulaires est observée chez les animaux des deux sexes, alors que l'augmentation du nombre total des adénomes hépatocellulaires n'est significative que chez la femelle.

4.6.1.5.4 - TBM

Du bromoforme dans de l'huile de maïs a été administré par gavage, à raison de 0, 100 ou 200 mg/kg p.c./j, pendant 103 semaines, à des groupes de 50 rats mâles et 50 rats femelles F344/N et à des souris femelles B₆C₃F₁. Les souris mâles B₆C₃F₁ ont reçu 0, 50 ou 100 mg/kg p.c./j dans les mêmes conditions. (NTP, 1989).

Aucune tumeur maligne n'est observée chez les souris mâles ou femelles.

Chez le rat, des adénomes et des adénocarcinomes coliques sont observés. L'incidence de ces tumeurs, chez les rats témoins, les rats exposés à la dose faible et ceux exposés à la dose élevée est respectivement de 0/50, 1/50 et 8/50 chez les femelles et de 0/50, 0/50 et 3/50 chez les mâles. L'incidence de ces tumeurs chez les femelles est semblable à celle observée avec le BDCM (NTP, 1987). Elle est beaucoup moins élevée chez les mâles, probablement en raison de la faible survie des mâles les plus exposés.

4.6.1.6 - Toxicité chronique pour la reproduction et le développement

Tyl (2000) a effectué pour le compte de l'US EPA un recensement des publications scientifiques disponibles portant sur les effets toxiques de sous-produits de désinfection pour la reproduction et le développement comprenant le chloroforme et le BDCM et a conclu que les études actuellement publiées ne suffisent pas pour évaluer quantitativement le risque pour la reproduction ou le développement, mais suffisent pour déterminer le danger. Les dangers potentiels définis dans le cas du chloroforme et du BDCM sont la résorption complète de la portée et la foetotoxicité et, dans le cas du BDCM, la toxicité pour la reproduction chez le mâle (Tyl, 2000).

4.6.2 - Données chez l'homme

4.6.2.1 - Effets cancérigènes des sous-produits de chloration (SPC)

Depuis la découverte des sous-produits de chloration dans l'eau destinée à la consommation humaine en 1974 (Rook, 1974 ; Bellar *et al.*, 1974), de nombreuses études épidémiologiques ont été conduites afin de caractériser les effets des SPC sur la santé humaine, et plus particulièrement les effets cancérigènes. A la différence des études chez l'animal, les études épidémiologiques humaines mesurent les effets attribuables à l'ensemble des sous-produits de chloration, dont les niveaux d'exposition sont dans la plupart des études estimés au travers des THM.

Les premières études, basées sur des corrélations écologiques, ont permis de soulever l'hypothèse d'une association possible entre la chloration de l'eau et certains cancers, principalement, cancers de la vessie, du colon et du rectum (Cantor *et al.*, 1979). Les données de santé publique reposaient le plus souvent sur des taux de mortalité. La mesure de l'exposition se limitait à caractériser la nature de l'eau brute (eau souterraine *versus* eau de surface) et la présence ou non d'une chloration. La première étude ayant utilisé les concentrations en THM pour estimer l'exposition date de 1978 (Cantor *et al.*, 1978). Les principales limites de ces études sont le manque de précision sur la mesure de l'exposition (mesures des concentrations en THM absentes hormis l'étude susmentionnée), les biais induits par l'utilisation des données de mortalité et non des données de cas incidents, la non prise en compte de facteurs de confusion potentiels (tabac, âge, sexe, niveau socioéconomique...) (Cantor, 1982). Néanmoins, les résultats de ces études ne permettent pas d'exclure l'existence d'une association entre l'exposition aux SPC et l'apparition de cancers chez l'homme et ont justifié la poursuite des travaux.

Par la suite, de nombreuses études, de type cas-témoin, essentiellement, ont été menées. A la différence des études écologiques, ces études récoltent l'information au niveau de l'individu (au moyen d'un questionnaire le plus souvent) ; elles permettent de prendre en compte les principaux facteurs de confusion connus et les déterminants de l'exposition (historique résidentiel, habitudes de consommation d'eau...). Les résultats obtenus aboutissent à une quantification de l'association entre l'exposition aux SPC et les cancers étudiés au niveau individuel. Cependant, de fortes hétérogénéités subsistent encore dans la façon de mesurer l'exposition. En effet, l'estimation de l'exposition nécessite le recoupement de données individuelles (historique résidentiel pour identifier les réseaux d'eau des individus, quantité d'eau bue, fréquence des douches et des bains, fréquentation des piscines, etc), et de données environnementales (les THM sont le plus souvent considérés comme marqueurs d'effet de l'ensemble des SPC) et aussi des données relatives au système de distribution d'eau (reconstitution de la qualité de l'eau sur une période de 50 ans, modifications des filières de traitement).

Par conséquent, l'interprétation des résultats de ces études doit tenir compte de la démarche utilisée pour estimer l'exposition aux SPC.

Les études récentes bénéficient d'une mesure détaillée de l'exposition et peuvent être considérées comme les plus fiables. Le tableau 3 présente neuf études sélectionnées sur les critères suivants :

- qualité de mesure de l'exposition aux SPC : concentrations en THM disponibles;
- localisations cancéreuses étudiées: cancers de la vessie, du colon et du rectum;
- prise en compte des principaux facteurs de confusion.

Le bilan de ces études met en évidence une association positive (OR > 1)⁵ entre l'exposition aux THM et le cancer de la vessie chez l'homme, et dans une moindre mesure le cancer du colon et du rectum. La reproductibilité des résultats positifs chez l'homme (en particulier pour le cancer de la vessie) obtenus en tenant compte du délai d'apparition des cancers ainsi que des facteurs de confusions sont des arguments en faveur d'une association avérée entre l'exposition aux SPC et l'apparition de ces cancers. Les résultats indiquent que le risque augmente globalement avec la durée d'exposition et le niveau de concentration en THM. Certaines études pourraient justifier une absence de possibilité à déroger sur la limite de qualité des THM totaux actuellement fixée à 100 µg/L, à l'image de l'étude de Villanueva *et al.* (2007) qui met en évidence un excès de risque du cancer de la vessie chez l'homme dès 26 µg/L en THM.

En revanche, le manque de spécificité entre l'exposition et les effets observés, le manque de cohérence avec les données toxicologiques expérimentales (le cancer de la vessie n'est pas une localisation cancéreuse identifiée chez l'animal en lien avec les THM), ainsi que l'absence de relation dose-effet bien établie entre les concentrations en THM et le risque de cancers ne permettent pas d'établir une relation causale entre l'exposition aux THM et l'apparition de cancers.

L'utilisation de l'indicateur THM dans les études chez l'homme comme marqueur d'exposition global aux SPC pourrait expliquer certaines différences avec les résultats observés dans les études animales qui privilégient une approche substance par substance.

⁵ Odds ratio ou rapport des côtes

Tableau 3 : études épidémiologiques considérant l'association entre le cancer de la vessie, du colon et du rectum et l'exposition aux THM.

Référence	Pays	Type d'étude	Nb de sujets inclus	Type cancer	Déterminants de l'exposition				Facteur de confusion	Mesure d'association
					Histories	Indicateur d'exposition	Voie expo	Niveaux THM		
Villanueva, 2007	Espagne	Cas - témoins	2490	vessie	oui	THM + durée d'exposition	orale, respi, cut	moy [THM] eau = 33µg/L (SD 28) moy ingérée = 24µg/j (entre 0 et 240)	tabac, âge, sexe, niveau d'éducation, indicateur urbain, indicateur géographique, indicateur de qualité de l'interview	chez l'homme 1 (<8µg/L) 1,53 [0,95 - 2,48] (8-26) 2,34 [1,36 - 4,03] (26-49) 2,53 [1,23 - 5,20] (>49)
Bove, 2007	Etats-Unis	Cas - témoins	381 hommes	rectum	oui	THM + variation spatiale	orale	moy (µg/L): TBM = 1,3 BDCM = 8,7 DBCM = 4,1 TCM = 19,8	alcool, prise alimentaire de beta-carotène, calories totales ingérées	OR = 2,32 [1,22 - 4,39] fortes concentrations en TBM (1,7 à 15,4 µg/L) vs faibles concentrations en TBM (<0,6 µg/L)
Villanueva, 2004	Europe / Amérique du nord	analyse combinée (6 études)	8060	vessie	oui	THM + durée d'exposition	orale	moy THM = de 0,4 à 32,2 µg/L suivant étude	étude, âge, tabac, consommation café, niveau d'étude, sexe	OR = 1,23 [1,09 - 1,41] cancer vessie chez les hommes exposés à >1µg/L de THM vs <1µg/L OR = 1,44 [1,20 - 1,73] cancer vessie chez les hommes exposés à >50µg/L de THM vs <1µg/L OR = 1,67 [1,22 - 2,29] cancer et exposition à eau de surface chlorée 15-30 ans vs 0 année
King, 2000	Canada	Cas - témoins	2973	colon, rectum	oui	THM + durée exposition eau chlorée vs eau non chlorée	orale	de <LQ à > 75 µg/L	âge, sexe, niveau d'étude, IMC, cholestérol, calcium, alcool, café	OR = 1,53 [1,13 - 2,09] exposition eau chlorée > 35 ans vs < 10 ans OR = 1,68 [1,02 - 2,76] exposition > 35 ans vs < 10 ans à plus de 50 µg/L OR = 2,10 [1,21 - 3,66] exposition > 35 ans vs < 10 ans à plus de 75 µg/L OR = 1,87 [1,15 - 3,05] exposition > 75 µg/L vs < 25 µg/L

Afssa – Saisine n° 2004-SA-0070
Saisine liée n° 2003-SA-0164

Cantor, 1998	Etats-Unis	Cas - témoins	3106	vessie	oui	THM + durée exposition eau chlorée vs eau non chlorée	orale	entre < 0,7 µg/L et > 46,4 µg/L	âge, niveau d'étude, exposition professionnelle, tabac	OR = 1,7 [1,1 - 2,6] exposition vie entière 32,6 - 46,3 µg/L vs < 0,7 µg/L OR = 1,5 [1,0 - 2,4] exposition vie entière > 46,4 µg/L vs < 0,7 µg/L OR = 3,5 [2,1 - 5,8] exposition eau de surface chlorée > 40ans vs aucune exposition eau de surface chlorée chez les anciens fumeurs (OR = 5,8 [3,0 - 11,3] chez les tumeurs actuels)
Hildesheim, 1998	Etats-Unis	Cas - témoins	3080	colon, rectum	oui	THM + durée exposition eau chlorée vs eau non chlorée	orale	entre < 0,7 µg/L et > 46,4 µg/L	âge, sexe	OR = 1,66 [1,1 - 2,6] exposition vie entière > 32,6 µg/L vs < 0,7 µg/L (rectum)
Doyle, 1997	Etats-Unis	Cohorte de femmes	28 237 femmes	10 loc	oui	type d'eau bue (puits privés, eau profonde, eau mixte, eau de surface) + durée d'exposition + mesures THM	orale	moy (µg/L): TBM <LQ BDCM = 8,7 DBCm = 0,4 TCM = 46,2 4 THM = 56,2 (max 315)	âge, niveau d'étude, tabac (nb de paquets-année), activité physique, consommation fruits et légumes, IMC	OR = 1,68 [1,11 - 2,53] cancer du colon exposition à 14 - 287 µg/L de TCM vie entière vs <LQ
King, 1996	Canada	Cas - témoins	2241	vessie	oui	THM + durée exposition eau chlorée vs eau non chlorée	orale	de <LQ à > 75 µg/L	âge, sexe, niveau d'étude, IMC, cholestérol, calcium, alcool, café	OR = 1,41 [1,10 - 1,81] exposition eau de surface > 35 ans vs < 10 ans OR = 1,63 [1,08 - 2,46] exposition pendant > 35 ans à >=50 µg/L vs < 10 ans

Histo res : historique résidentiel ; LQ : limite de quantification ; OR : Odds ratio (rapport de cotes)

4.6.2.2 - Effets reprotoxiques des SPC

Les études épidémiologiques sur les effets reprotoxiques des SPC sont près de deux fois plus nombreuses que les études sur les effets cancérogènes des SPC (US EPA, 2006). Comme pour ces dernières, la mesure de l'exposition est le point faible des études sur les effets reprotoxiques des SPC. Malgré le grand nombre d'études (plus de 40 à ce jour) et les améliorations obtenues sur la mesure de l'exposition dans les études récentes (Hoffman *et al.*, 2008), les résultats sont encore très controversés et peu reproductibles. Les effets recherchés sont la viabilité, la croissance et les malformations du fœtus. Les résultats des études épidémiologiques publiées distinguent les effets sur la viabilité et les malformations fœtales pour lesquelles une possible association avec les SPC est évoquée (Dodds *et al.*, 2004 ; Toledano *et al.*, 2005). Ces données sont convergentes avec les études animales pour de fortes doses d'exposition. Par contre en ce qui concerne les effets des SPC sur la croissance fœtale, les résultats sont jugés inconsistants.

Les études récentes qui s'intéressent à l'effet de l'exposition aux SPC sur la fécondité chez la femme (délai à concevoir) et/ou chez l'homme (qualité du sperme) n'ont pas permis de mettre en évidence une association significative (Maclehose *et al.*, 2008 ; Luben *et al.*, 2007).

Une publication récente (Nieuwenhuijsen *et al.*, 2009) propose une synthèse d'une quinzaine d'études portant sur l'association entre les sous-produits de chloration et les malformations congénitales. Les effets étudiés concernent les atteintes du système nerveux (tube neural, anencéphalie, *spina bifida*...), du système vasculaire (notamment atteintes cardiaques) et des systèmes respiratoire, digestif et urinaire. Les résultats de la méta-analyse ne permettent pas de conclure à une association entre l'exposition aux sous-produits de chloration et les malformations congénitales, prises dans leur globalité ou individuellement, mais il existe de fortes différences dans la mesure de l'exposition ou la prise en compte de comportements individuels dans les études originales.

4.7 – Valeurs de référence chroniques par voie orale

Les organismes internationaux proposent différentes valeurs toxicologiques de référence (VTR). En particulier, un bilan des VTR des trihalométhanes a été réalisé en 2004 par l'InVS⁶.

4.7.1 – Valeurs toxicologiques de référence du TCM

ATSDR (1997)

L'ATSDR a retenu l'étude de Heywood *et al.* (1979) pour identifier une DMENO à 15 mg/kg p.c./j chez le chien exposé pendant 7 ans à du chloroforme administré sous forme de dentifrice contenant des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg/j. L'effet critique retenu est l'observation d'une augmentation significative ($p < 0,05$) de l'ALAT⁷ à partir de la 130^{ième} semaine d'exposition (effet hépatique). Une VTR chronique par voie orale (MRL orale) de **10 µg/kg p.c./j** a été calculée en ajustant sur la fréquence hebdomadaire d'exposition de l'animal (6 jours par semaine) et en appliquant un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour la variabilité interspécifique, 10 pour la variabilité intraspécifique et 10 pour le fait d'avoir utilisé une DMENO pour la calcul de la VTR).

US EPA (2001)

L'US EPA a adopté la même démarche que l'ATSDR pour construire une VTR chronique pour les effets non cancérogènes observés sur le chien dans l'étude de Heywood *et al.* (1979). Les effets critiques retenus sont l'augmentation significative d'ALAT et l'observation de kystes graisseux sur le foie des animaux exposés à la dose de 15 mg/kg p.c./j, identifiée comme DMENO. Le calcul de la dose de référence (RfD) conduit à la valeur de **10 µg/kg p.c./j**, en appliquant le même facteur d'incertitude que l'ATSDR.

Cette valeur est consolidée par le calcul de la benchmark dose (BMD), en appliquant le modèle de Weibull sur les données issues de l'étude de Heywood *et al.* (1979). Ainsi, l'US EPA calcule une BMDL₁₀ de 1,2 mg/kg p.c./j. Après ajustement sur la fréquence hebdomadaire d'exposition de l'animal

⁶ Vandentorren S, Dor F, Bonvallot N. Evaluation des risques sanitaires des sous-produits de chloration de l'eau potable : partie 1.: effets sanitaires et valeurs toxicologiques de référence. Institut de veille sanitaire, editor. 1 Caractérisation des dangers -44. 2004. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire.

⁷ Alanine Amino Transférase

(6 jours par semaine) et en appliquant un facteur d'incertitude de 100 (10 pour la variabilité interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique), l'US EPA confirme la RfD à 10 µg/kg p.c./j. L'US EPA souligne que les effets cancérigènes observés chez l'animal sont associés à des proliférations hyperplasiques liées à une cytotoxicité. Le mode d'action est donc supposé non linéaire car la cytotoxicité survient au delà d'un seuil d'effet.

Afin d'établir une VTR chronique pour les effets cancérigènes, l'étude de Jorgenson *et al.* (1985) où des doses de 0, 19, 38, 81 ou 160 mg/kg p.c./j de chloroforme ont été administrées dans l'eau à des rats mâles Osborne-Mendel pendant 104 semaines a été examinée. Les tumeurs rénales retenues sont des carcinomes des cellules transitoires, des adénomes des cellules tubulaires, des adénocarcinomes et des néphroblastomes.

En appliquant le projet des lignes directrices de l'évaluation des risques cancérigènes de 1999⁸, l'US EPA calcule une BMD₁₀ de 36 mg/kg p.c./j et une BMDL₁₀ de 23 mg/kg p.c./j.

En comparant la BMDL₁₀ de 23 mg/kg p.c./j à la RfD de 0,01 mg/kg p.c./j précédemment décrite, l'US EPA estime une marge d'exposition (MOE : margin of exposure) d'environ 2000. Ainsi, selon l'US EPA, la RfD couvre les dangers cancérigènes, caractérisés pour le chloroforme par une relation dose-réponse non linéaire.

OMS (2005)

L'approche de l'OMS consiste à retenir l'étude de Heywood *et al.* (1979) chez le chien et la démarche retenue dans le rapport sur le TCM du « Canadian Environmental Protection Act » (1999). L'application d'un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie permet d'estimer la dose interne équivalente chez l'homme correspondant à la vitesse moyenne de métabolisme par unité de masse de la région centrilobulaire du foie (VMRATEL). En effet, le phosgène est le métabolite qui est à l'origine des kystes graisseux observés sur le foie des chiens. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du VMRATEL associé à une augmentation de 5% des kystes graisseux chez le chien est de 1,3 mg/kg de foie et par heure. Cette dose correspond à une exposition vie entière *via* l'eau de boisson contaminée à une concentration de 12 mg/L. En appliquant un facteur d'incertitude de 25 (10 pour l'incertitude intra-espèce et 2,5 pour l'incertitude inter-espèce sur la toxicodynamie du TCM), une consommation d'eau journalière de 2 litres et une masse corporelle individuelle de 64 kg, l'OMS estime la dose journalière tolérable du chloroforme (DJT) à **15 µg/kg p.c./j**.

Santé Canada (2006)

Santé Canada retient la DMENO de 15 mg/kg p.c./j de l'étude de Heywood *et al.* (1979) et corrige cette dose critique sur la fréquence d'exposition hebdomadaire (6 jours par semaine). En appliquant un facteur d'incertitude de 100 pour la variabilité inter et intraspécifique, de 7 pour une durée d'exposition de l'animal inférieure à la durée de sa vie et de 3 pour le fait d'avoir utilisé une DMENO (soit un facteur d'incertitude de 2100), la dose journalière tolérable ainsi estimée est de **6,2 µg/kg p.c./j**.

RIVM (Baars *et al.*, 2001)

Le RIVM propose une dose journalière tolérable (DJT) de **30 µg/kg p.c./j** pour une exposition chronique par voie orale. Cette valeur est basée sur une étude expérimentale chez la souris exposée chroniquement au chloroforme dans l'eau de boisson (Jorgenson *et al.*, 1985). Une DMENO de 30 mg/kg/j a été établie pour les effets hépatiques. Le facteur d'incertitude n'est pas précisé.

OEHHA (1990)

L'OEHHA met à disposition une valeur toxicologique de référence sans seuil en 1990 de **3,1.10⁻⁵ (µg/kg p.c./j)⁻¹**. Cette valeur dérive des résultats de quatre études en intégrant une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (modèle PBPK).

⁸ US EPA. (1999) Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment. Review Draft. July 1999. US Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum.

4.7.2 – Valeurs toxicologiques de référence du BDCM

ATSDR (1989)

L'ATSDR retient l'étude du NTP de 1987 réalisée par exposition chronique (104 semaines, 5 jours par semaine) par gavage de BDCM sur la souris mâle et femelle. L'effet critique retenu est une cytomégalie rénale associée à une DMENO de 25 mg/kg p.c./j. Après ajustement sur la fréquence hebdomadaire d'exposition et application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour la variabilité intraspécifique et 10 pour le fait d'utiliser une DMENO), une VTR chronique (MRL par voie orale) est estimée à **20 µg/kg p.c./j.**

US EPA (1991)

La démarche adoptée par l'US EPA pour l'élaboration de la VTR chronique des effets non cancérogènes du BDCM est la même que celle de l'ATSDR de 1989, soit une dose de référence (RfD) de **20 µg/kg p.c./j.**

L'étude retenue par l'US EPA pour élaborer la VTR chronique des effets cancérogènes est celle du NTP de 1987 (cf. 6.1.5.2.).

Chez la souris mâle, l'incidence d'adénome des cellules tubulaires rénales (témoin : 1/46 ; faible dose : 2/49 ; forte dose : 6/50) et l'incidence combinée des adénomes des cellules tubulaires et des adénocarcinomes rénaux (témoin : 1/46 ; faible dose : 2/49 ; forte dose : 9/50) augmentent significativement à la plus forte dose (50 mg/kg p.c./j).

Ce sont les incidences combinées de ces tumeurs observées chez la souris mâle qui sont retenues pour établir la relation dose-réponse du BDCM pour les effets cancérogènes, car elles conduisent aux estimations d'excès de risque unitaire par voie orale les plus conservatrices.

L'US EPA calcule un excès de risque unitaire de $6,2 \cdot 10^{-5}$ (µg/kg p.c./j)⁻¹ en suivant les lignes directrices de l'évaluation des risques cancérogènes de 1986⁹.

OMS (2005)

L'OMS retient aussi l'étude du NTP de 1987 pour établir les VTR des effets cancérogènes du BDCM. Les types de cancer, les modèles animaux et les incidences de tumeurs sont récapitulées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Etudes pivots chez l'animal pour la dérivation d'une VTR sans seuil d'effet du BDCM par l'OMS (2005)

Modèle animal	sexe	Type de tumeurs	Dose témoin / incidence	Faible dose / incidence	Forte dose / incidence
Rat F344/N	mâle	Adénomes et adénocarcinomes des cellules du tubule rénal	0 mg/kg p.c./j 0/50	50 mg/kg p.c./j 1/50	100 mg/kg p.c. /j 13/50
Rat F344/N	femelle	Adénomes et adénocarcinomes des cellules du tubule rénal	0 mg/kg p.c./j 0/50	50 mg/kg p.c./j 1/50	100 mg/kg p.c. /j 15/50
Rat F344/N	mâle	Polype adénomateux et adénocarcinomes du colon	0 mg/kg p.c./j 0/50	50 mg/kg p.c./j 13/50	100 mg/kg p.c./j 45/50
Rat F344/N	femelle	Polype adénomateux et adénocarcinomes du colon	0 mg/kg p.c./j 0/46	50 mg/kg p.c./j 0/50	100 mg/kg p.c./j 12/47
Souris B ₆ C ₃ F ₁	mâle	Adénomes et adénocarcinomes rénaux	0 mg/kg p.c./j 1/49	25 mg/kg p.c./j 2/50	50 mg/kg p.c./j 9/50

⁹ U.S. EPA. (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 51(185):33992-34003.

En appliquant le modèle multi-étape linéarisé, l'OMS estime les excès de risque de cancer « vie entière » en leur appliquant un facteur d'ajustement allométrique de $(0,35/60)^{1/4}$.

Pour un excès de risque individuel de 10^{-5} , les concentrations en DBCM dans l'eau sont comprises entre **21 et 77 µg/L**.

Santé Canada (2006)

La démarche adoptée par Santé Canada est la même que celle de l'OMS, avec néanmoins des facteurs allométriques utilisés différents pour le calcul des risques unitaires. Ainsi, le facteur d'échelle allométrique est produit par $(0,35 / 70)^{1/4}$ ou $(0,03/70)^{1/4}$, où 0,35 kg représente le poids corporel du rat, 0,03 kg, celui de la souris, et 70 kg, celui de l'homme. Ainsi, **pour un excès de risque individuel de 10^{-5}** , les concentrations en DBCM sont comprises entre **15,8 et 48,5 µg/L** pour les effets retenus chez le rat (adénomes et adénocarcinomes des cellules du tubule rénal d'une part ; polypes adénomateux et adénocarcinomes du colon d'autre part).

4.7.3 – Valeurs toxicologiques de référence du DBCM

ATSDR (2005)

L'étude retenue par l'ATSDR pour l'élaboration de la VTR chronique pour les effets non cancérigènes du DBCM est celle du NTP de 1985 (cf. 6.1.5.3.).

L'effet critique retenu est un changement des tissus adipeux hépatiques conduisant à une DMENO de 40 mg/kg p.c./j. Après ajustement sur la fréquence hebdomadaire d'exposition (5 jours sur 7) et application d'un facteur d'incertitude de 300 (3 pour le fait de retenir une DMENO minimale, 10 pour l'incertitude interspécifique et 10 pour l'incertitude intraspécifique), l'ATSDR estime la MRL (maximum risk level) chronique par voie orale à **90 µg/kg p.c./j.**

US EPA (1991)

L'étude pivot retenue par l'US EPA pour l'établissement des VTR chroniques du DBCM est l'étude du NTP de 1985 (cf. 6.1.5.3.).

L'effet critique retenu pour les effets non cancérigènes est une modification vacuolaire du foie du rat associé à une DSENO de 30 mg/kg p.c./j. Après ajustement sur la fréquence hebdomadaire d'exposition (5 jours sur 7), l'application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour le fait de retenir une étude subchronique, 10 pour l'incertitude interspécifique et 10 pour l'incertitude intraspécifique), l'US EPA estime la dose de référence (RfD) du DBCM à **20 µg/kg p.c./j.**

L'effet critique retenu pour l'élaboration de l'excès de risque unitaire par voie orale du DBCM est l'augmentation significative de l'incidence combinée des adénomes et des carcinomes hépatiques chez la souris femelle (6/50 à la dose de 0 mg/kg p.c./j ; 10/49 à la dose de 50 mg/kg p.c./j et 19/50 à la dose de 100 mg/kg p.c./j).

L'US EPA calcule un de risque unitaire de **$8,4 \cdot 10^{-5} (\mu\text{g/kg p.c./j})^{-1}$** en suivant les lignes directrices de l'évaluation des risques cancérigènes de 1986.

OMS (2005)

La dose journalière tolérable proposée par l'OMS pour le DBCM est la même que la RfD de l'US EPA (1991), c'est à dire **20 µg/kg p.c./j.**

Santé Canada (2006)

Un groupe d'experts convoqués par Santé Canada en 2002 pour évaluer les données toxicologiques et épidémiologiques sur les THM et pour rédiger une mise à jour de la recommandation sur l'eau potable au Canada a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations disponibles pour établir une recommandation sur l'eau potable dans le cas du DBCM.

4.7.4 – Valeurs toxicologiques de référence du TBM

ATSDR (2005)

L'étude retenue par l'ATSDR pour l'élaboration de la VTR chronique pour les effets non cancérogènes du TBM est celle du NTP de 1989 (cf. 6.1.5.4.).

L'effet critique retenu est une vacuolisation hépatocellulaire chez le rat F344. Comme l'histologie du foie n'a été explorée que pour les animaux exposés à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg p.c./j, une DMENO de 100 mg/kg p.c./j a été identifiée. Après ajustement sur la fréquence hebdomadaire d'exposition (5 jours sur 7), l'application d'un facteur d'incertitude de 3000 (3 pour le fait de retenir une DMENO minimale, 10 pour l'incertitude interspécifique, 10 pour l'incertitude intraspécifique et 10 pour l'histologie partielle du foie), l'ATSDR estime la MRL (maximum risk level) chronique par voie orale à **20 µg/kg p.c./j**.

US EPA (1991)

L'étude pivot retenue par l'US EPA pour l'établissement des VTR chroniques du TBM est la même que celle de l'ATSDR (*i.e.* NTP, 1989 - cf. 6.1.5.4.).

L'effet critique retenu pour les effets non cancérogènes est une augmentation significative des cellules claires du foie des rats associée à une DSENO de 25 mg/kg p.c./j. Après ajustement sur la fréquence hebdomadaire d'exposition (5 jours sur 7), l'application d'un facteur d'incertitude de 1000 (10 pour le fait de retenir une étude subchronique, 10 pour l'incertitude interspécifique et 10 pour l'incertitude intraspécifique), l'US EPA estime la RfD (reference dose) du TBM à **20 µg/kg p.c./j**.

L'effet critique retenu pour l'élaboration de l'excès de risque unitaire par voie orale du TBM est l'augmentation significative de l'incidence de polypes adénomateux ou d'adénocarcinomes sur le gros intestin (colon ou rectum) (0/50 à la dose de 0 mg/kg p.c./j ; 1/50 à la dose de 100 mg/kg p.c./j et 8/50 à la dose de 200 mg/kg p.c./j) chez la ratte.

L'US EPA calcule un de risque unitaire de **$7,9 \cdot 10^{-6}$ (µg/kg p.c./j)⁻¹** en suivant les lignes directrices de l'évaluation des risques cancérogènes de 1986.

OMS (2005)

La dose journalière tolérable proposée par l'OMS pour le TBM est la même que la RfD de l'US EPA (1991), c'est à dire **20 µg/kg p.c./j**.

Santé Canada (2006)

Un groupe d'experts convoqués par Santé Canada en 2002 pour évaluer les données toxicologiques et épidémiologiques sur les THM et pour rédiger une mise à jour de la recommandation sur l'eau potable au Canada a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations disponibles pour établir une recommandation sur l'eau potable dans le cas du TBM.

Tableau 5 : Synthèse des VTR pour les effets non cancérogènes des THM.

THM	Source	VTR	Dose critique	FS	Valeur VTR	Etude	Pop.	Effet
TCM	ATSDR (1997)	MRL long terme orale	DMENO 15 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 DMENO	10 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	Heywood et al., 1979	chien	hépatique
	US EPA (2001)	RfD	DMENO 15 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 DMENO	10 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	Heywood et al., 1979	chien	hépatique
	OMS (2005)	DJT	VMRATEL 1,3 mg/L foie/h (eq. 12 mg/L)	10 intra-espèce 2,5 inter-espèce TD	15 µg/kg/j	Heywood et al., 1979	chien	hépatique
	Santé Canada (2006)	DJT	DMENO 15 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 3 DMENO 7 durée de l'étude	6,2 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	Heywood et al., 1979	chien	hépatique
	RIVM (2001)	DJT	DMENO 30 mg/kg/j	Non détaillé	30 µg/kg/j	Torkelson et al., 1976	souris	hépatique
BDCM	ATSDR (1989)	MRL long terme orale	DMENO 25 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 DMENO	20 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1987	souris	rénal
	US EPA (1991)	RfD	DMENO 25 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 DMENO	20 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1987	souris	rénal
DBC	ATSDR (2005)	MRL long terme orale	DMENO 40 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 3 DMENO	90 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1985	rat	hépatique
	US EPA (1991)	RfD	DSENO 30 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 durée de l'étude	20 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1985	rat	hépatique
	OMS (2005)	DJT	DSENO 30 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 durée de l'étude	20 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1985	rat	hépatique
TBM	ATSDR (2005)	MRL long terme orale	DMENO 100 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 3 DMENO	20 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1989	rat	hépatique
	US EPA (1991)	RfD	DSENO 25 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 durée de l'étude	20 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1989	rat	hépatique
	OMS (2005)	DJT	DSENO 25 mg/kg/j	10 inter-espèce 10 intra-espèce 10 durée de l'étude	20 µg/kg/j (ajust. durée de l'expo.)	NTP, 1989	rat	hépatique

Tableau 6 : Synthèse des VTR pour les effets cancérigènes des THM

THM	Source	VTR	Valeur	Etude	Modèle	Pop.	Effet
TCM	US EPA (2001)	RfD	10 µg/kg/j	Heywood et al., 1979	-	chien	hépatique
	OEHHA (1990)	ERU voie orale	3,1.10-5 (µg/kg/j)-1	NCI, 1976 Roe et al., 1979 Jorgensen et al., 1985 Tumanosis et al., 1985 Reuber, 1979	LMS + PBPK	souris rat	hépatique rénal
BDCM	US EPA (1991)	ERU voie orale	6,2.10-5 (µg/kg/j)-1	NTP, 1987	LMS	souris	rénal
	OMS (2005)	ERU voie orale	[3,9.10-6 – 1,4.10-5] (µg/kg/j)-1	NTP, 1987	LMS	rat souris	rein colon
	Santé Canada (2006)	ERU voie orale	[4,1.10-6 – 1,3.10-5] (µg/kg/j)-1	NTP, 1987	LMS	rat souris	rein colon
DBCM	US EPA (1991)	ERU voie orale	8,4.10-5 (µg/kg/j)-1	NTP, 1985	LMS	souris	hépatique
TBM	US EPA (1991)	ERU voie orale	7,9.10-6 (µg/kg/j)-1	NTP, 1989	LMS	rat	colorectal

4.8 – Valeurs de référence dans l'eau de boisson

La limite de qualité pour les trihalométhanes totaux est fixée à 100 µg/L depuis le 25 décembre 2008 dans l'arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine.

Plusieurs recommandations et valeurs paramétriques sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Valeurs de référence proposées par différents organismes

Valeur directive 98/83/CE Annexe IB	Valeur guide OMS 2005	Santé Canada 2006	US EPA 2001
TTHM : 100 µg/L	TCM : 300 µg/L BDCM : 60 µg/L DBCM : 100 µg/L TBM : 100 µg/L et $\frac{[TCM]}{300} + \frac{[BDCM]}{60} + \frac{[DBCM]}{100} + \frac{[TBM]}{100} < 1$	TTHM : 100 µg/L Remarque : la province du Québec a abaissé la valeur réglementaire à 80 µg/L pour les THM totaux. BDCM : 16 µg/L	TTHM : 80 µg/L

4.9 – Bilan

Les valeurs toxicologiques de référence chroniques pour les effets cancérigènes et non cancérigènes des THM bromés (BDCM, DBCM, TBM) dérivent toutes d'études du NTP réalisées dans les années 80 par gavage de rongeurs avec les THM solubilisés dans l'huile de maïs. Ce mode d'administration n'est pas équivalent à l'administration par l'eau de boisson. La pertinence de l'utilisation de ces données est notamment remise en question par :

- les résultats d'une récente étude du NTP (NTP, 2006) qui ne montre pas de tumeur chez des rats mâles F344/N exposés au BDCM dans l'eau potable pendant deux ans, contrairement à la précédente étude réalisée par gavage avec le BDCM dans l'huile de maïs (NTP, 1987) qui montrait une augmentation significative des tumeurs du rein et du colon. Néanmoins, les doses de BDCM administrées aux animaux dans l'étude réalisée en 2006 sont plus basses que dans celle réalisée en 1987, ce qui rend la comparaison des résultats sujette à caution.

- la sévérité des effets hépatiques qui serait augmentée par l'administration des THM dans l'huile de maïs par gavage *versus* par l'eau de boisson.

- la méthodologie d'élaboration des valeurs toxicologiques de référence sans seuil d'effet de l'US EPA pour les THM bromés qui est antérieure et non-conforme aux lignes directrices de l'évaluation des risques cancérigènes de 2005¹⁰, actuellement en vigueur.

Les VTR disponibles pour les trihalométhanes bromés apparaissent en conclusion critiquables pour caractériser les dangers pour l'homme.

Les résultats des données épidémiologiques récentes montrent des associations significatives dans plusieurs études entre l'exposition à l'eau contaminée par des THM dès 50 µg/L et la survenue de cancers de la vessie chez l'homme, mais cependant, la causalité entre l'exposition aux THM par l'eau de boisson et la survenue de cancer chez l'homme n'est pas formellement établie et doit faire l'objet d'études complémentaires. En particulier, le mécanisme d'action toxicologique pour expliquer le cancer de la vessie chez l'homme potentiellement lié à une exposition aux sous-produits de chloration doit être élucidé (Hrudey, 2009)¹¹.

Sur la base de l'ensemble de ces données d'évaluation des risques sanitaires, l'Afssa estime que le dépassement de la limite de qualité de 100 µg/L fixée pour le paramètre « THM totaux » pour les eaux destinées à la consommation humaine n'est pas acceptable. L'absence de causalité établie et les incertitudes liées à l'interprétation des résultats issus de ces études épidémiologiques ne permettent pas, néanmoins, de se prononcer sur la pertinence d'une valeur limite dans l'eau en THM totaux inférieure à 100 µg/L.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS :

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments :

- rappelle qu'il convient de mettre en œuvre les moyens permettant de prévenir la formation en trihalométhanes dans les eaux destinées à la consommation humaine pour respecter la limite de qualité. Ces moyens peuvent prévenir aussi la formation des autres sous-produits de chloration ;
- estime qu'une meilleure connaissance des précurseurs inorganiques des sous-produits de chloration, notamment la teneur en ions bromures dans les eaux brutes, permettrait de mieux prévoir la répartition des formes chimiques des trihalométhanes dans les eaux destinées à la consommation humaine ;
- relève que des associations épidémiologiques sont observées entre l'excès de risque de cancer de la vessie chez l'homme et l'exposition à une eau contaminée en THM à 100 µg/L, même si la causalité entre l'exposition aux trihalométhanes par l'eau et la survenue de cancer chez l'homme n'est pas formellement établie ;

¹⁰ US EPA (2005) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. EPA/630/P-03/001F. pp. 166

¹¹ Il ne faut pas confondre association statistique et causalité. La détermination d'une relation de causalité exige de vérifier plus de critères et doit s'appuyer sur la validité interne de plusieurs études (biais et facteurs de confusion) et la vérification des critères de Hill, c'est à dire que l'association doit être forte, constante, spécifique, temporellement plausible, vérifier une relation dose-effet, être biologiquement plausible, être cohérente avec les connaissances, être corroborée par des résultats expérimentaux et montrer une analogie avec d'autres associations connues. Dans le cas des THM dans l'eau destinée à la consommation humaine, des associations sont révélées avec le cancer de la vessie chez l'homme mais la causalité n'est pas acquise selon la communauté scientifique au vu des connaissances actuelles.

- estime en conséquence que le dépassement de la limite de qualité de 100 µg/L fixée pour le paramètre « THM totaux » pour les eaux destinées à la consommation humaine n'est pas acceptable ;
- recommande que des études soient menées pour consolider les connaissances sur l'exposition et les effets sur la santé des sous-produits de désinfection de l'eau destinée à la consommation humaine individuellement ou en mélange.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

Mots clés : trihalométhanes, eaux destinées à la consommation humaine

Liste des abréviations

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
AGLAE	Association générale des laboratoires d'analyse de l'environnement
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BDCM	bromodichlorométhane
BMD(L)	(Lowest) benchmark dose
COT	carbone organique total
Da	dalton
DBCM	dibromochlorométhane
DGS	Direction générale de la santé
DJT	dose journalière tolérable
DMENO	dose minimale avec effet nocif observable
DSENO	dose sans effet nocif observable
ERU	excès de risque unitaire
FS	Facteur de sécurité
LMS	Linear MultiStage model (modèle multi-étapes linéarisé)
MOE	margin of exposure
MRL	maximum risk value
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	rapport des côtes (odds ratio)
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic model
RfD	reference dose
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SISE-Eaux	Système d'Information Santé Environnement - partie « Eaux »
SPC	sous-produits de chloration
SPD	sous-produits de désinfection
TBM	tribromométhane (bromoforme)
TCM	trichlorométhane (chloroforme)
THM	trihalométhane
TTHM	trihalométhanes totaux
TTP	station de traitement-production
UDI	unité de distribution
US EPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet
VTR	valeur toxicologique de référence

Bibliographie

- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chloroform. U.S. Department of health and human services. Public Health Service (1997).
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for bromodichloromethane. U.S. Department of health and human services. Public Health Service (1989).
- ATSDR - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for bromoform and dibromochloromethane. U.S. Department of health and human services. Public Health Service (1997).
- Bellar T.A., Lichtenberg J.J., Kroner R.C. (1974) The occurrence of organohalides in chlorinated drinking waters (Rapport EPA)
- Bove GE, Jr., Rogerson PA, Vena JE. (2007) Case control study of the geographic variability of exposure to disinfectant byproducts and risk for rectal cancer. *Int J Health Geogr* ; 6:18.
- Cantor K.P., McCabe IJ. (1979) Epidemiologic studies on the health effects of waterborne carcinogens. Denver p. 32-5.
- Cantor KP, Hoover R, Mason TJ, McCabe LJ. (1978) Associations of cancer mortality with halomethanes in drinking water. *J Natl Cancer Inst.* 61(4):979-85.
- Cantor KP. (1982) Epidemiological evidence of carcinogenicity of chlorinated organics in drinking water. *Environ Health Perspect* ;46:187-95.
- Cantor K.P., Lynch C.F., Hildesheim M.E., Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, et al. (1998) Drinking water source and chlorination by products. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* ; 9(1):21-8.
- California Department of Health Services (CDHS) (1990) Health Effects of Chloroform. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Air Toxicology and Epidemiology Section, Berkeley, CA.
- Chen, W.J., Weisel, C.P. (1998) Halogenated DBP concentrations in a distribution system: With increasing residence time, concentrations of THMs increased, but concentrations of HANs, HKs, CP, and HAAs decreased. *Journal / American Water Works Association*, 90 (4), pp. 151-163.
- De la Rubia, A., Rodríguez, M., León, V., Prats, D. (2008) Removal of natural organic matter and THM formation potential by ultra- and nanofiltration of surface water. *Water Research*, 42 (3), pp. 714-722.
- DeMarini, D.M., Shelton, M.L., Warren, S.H., Ross, T.M., Shim, J.-Y., Richard, A.M., Pegram, R.A. (1997) Glutathione S-transferase-mediated induction of GC → AT transitions by halomethanes in salmonella. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 30 (4), pp. 440-447.
- Dodds L, King W, Allen AC, Armson BA, Fell DB, Nimrod C. (2004) Trihalomethanes in public water supplies and risk of stillbirth. *Epidemiology* ; 15(2):179-86.
- Doyle TJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellers TA, Kushi LH, et al. (1997) The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. *Am J Public Health* ; 87(7):1168-76.
- Heywood, R., Sortwell, R.J., Noel, P.R.B. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2 (3), pp. 835-851.
- Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, et al. (1998) Drinking water source and chlorination byproducts. II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology* ; 9(1):29-35.
- Hill AB. (1965) The Environment and Disease: Association or Causation ? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* ; 58:295-300.
- Hoffman CS, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Loomis D, Hartmann KE, et al. (2008) Drinking water disinfection by-product exposure and duration of gestation. *Epidemiology* ; 19(5):738-46.
- Hrudey, S.E. (2009) Chlorination disinfection by-products, public health risk tradeoffs and me. *Water Research*, 43 (8), pp. 2057-2092.
- InVS (2004) Evaluation des risques sanitaires des sous-produits de chloration de l'eau potable : partie 1.: effets sanitaires et valeurs toxicologiques de référence. Institut de veille sanitaire, editor. 1-44. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire.
- InVS (2007) Evaluation des risques sanitaires des sous-produits de chloration de l'eau potable. Partie 2 – Estimation de l'exposition, caractérisation du risque et faisabilité d'une surveillance épidémiologique des pathologies liées à la surchloration dans la population générale. Institut de veille sanitaire, editor. 1-51. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire.
- Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J. (1985) Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1-mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, 5 (4), pp. 760-769.
- King WD, Marrett LD. (1996) Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* ; 7(6):596-604.
- King WD, Marrett LD, Woolcott CG. (2000) Case-control study of colon and rectal cancers and chlorination by-products in treated water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 9(8):813-8.
- Lee, J., Lee, D., Sohn, J. (2007) An experimental study for chlorine residual and trihalomethane formation with rechlorination. *Water Science and Technology*, 55 (1-2), pp. 307-313.
- Luben TJ, Olshan AF, Herring AH, Jeffay S, Strader L, Buus RM, et al. (2007) The healthy men study: an evaluation of exposure to disinfection by-products in tap water and sperm quality. *Environ Health Perspect* ; 115(8):1169-76.

- Maclehose RF, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE, Singer PC, Weinberg HS. (2008) Drinking water disinfection by-products and time to pregnancy. *Epidemiology* ; 19(3):451-8.
- Montiel A.J. (1980) Les halométhanes dans l'eau – Formation et élimination. 261 pp. Editions CIFEC.
- Morimoto, K., Koizumi, A. (1983) Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes in vitro and mouse bone marrow cells in vivo. *Environmental Research*, 32 (1), pp. 72-79.
- NCI (1976a) Carcinogenesis bioassay of chloroform. NTIS PB-264018/AS Carcinogen Bioassay and Program Resources Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, mars.
- NCI (1976b) Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. NTIS PB-264-018 National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- Nieuwenhuijsen, M.J., Martinez, D., Grellier, J., Bennett, J., Best, N., Iszatt, N., Vrijheid, M., Toledano, M.B. (2009) Chlorination disinfection by-products in drinking water and congenital anomalies: Review and meta-analyses. *Environmental Health Perspectives*, 117 (10), pp. 1486-1493.
- NTP (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 282, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.
- NTP (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 321, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.
- NTP (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) (CAS No. 75-25-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). NTP TR 350, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.
- NTP (2006) Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in male F344/N rats and female B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP TR-532, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.
- Pegram, R.A., Andersen, M.E., Warren, S.H., Ross, T.M., Claxton, L.D. (1997) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: Contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 144 (1), pp. 183-188.
- RIVM (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711701 025.
- Rodriguez, M.J., Sérodes, J.-B. (2001) Spatial and temporal evolution of trihalomethanes in three water distribution systems. *Water Research*, 35 (6), pp. 1572-1586.
- Roe, F.J.C., Palmer, A.K., Worden, A.N. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 2 (3), pp. 799-819.
- Rook J.J. (1974) Formation of haloforms during chlorination of natural waters. *Water Treatment Exam.*, 23, 234-243
- Santé Canada (2006) Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – Les trihalométhanes. pp. 75.
- Toledano MB, Nieuwenhuijsen MJ, Best N, Whitaker H, Hambly P, de Hoogh C, et al. (2005) Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England. *Environ Health Perspect* ; 113(2):225-32.
- Tyl, R.W. (2000) Review of animal studies for reproductive and developmental toxicity assessment of drinking water contaminants: Disinfection by-products (DBPs). RTI Project No. 07639, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC [cité dans U.S. EPA, 2001].
- U.S. EPA. (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment. *Federal Register* 51(185):33992-34003.
- US EPA. (1999) Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment. Review Draft. July 1999. US Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum.
- US EPA (2001) Toxicological review of chloroform in support of summary information on the IRIS database. US Environmental Protection Agency. Washington, DC. pp. 112.
- US EPA (2005) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. EPA/630/P-03/001F. pp. 166
- US EPA. (2006) National Primary Drinking Water Regulations : Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule. *Federal register* ; 71(2):387-493.
- Uyak, V., Ozdemir, K., Toroz, I. (2008) Seasonal variations of disinfection by-product precursors profile and their removal through surface water treatment plants. *Science of the Total Environment*, 390 (2-3), pp. 417-424.
- Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, et al. (2007) Bladder Cancer and Exposure to Water Disinfection By-Products through Ingestion, Bathing, Showering, and Swimming in Pools. *Am J Epidemiol*.
- Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, Jaakkola JJ, King WD, Lynch CF, et al. (2004) Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology* ;15(3):357-67.
- World Health Organization (2005) Trihalomethanes in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/64

Annexe 1 : principales propriétés physico-chimiques des trihalométhanes (d'après les données de l'ATSDR)

THM	Numéro CAS	Formule	Masse molaire (g/mol)	Solubilité dans l'eau (mg/L)	Pression de vapeur (mm Hg)	Constante de Henry (atm.m ³ /mol)	LogK _{ow}
Chloroforme (TCM)	67-66-3	CHCl ₃	119,4	8.10 ³	160	3,6.10 ⁻³	1,97
Bromodichlorométhane (BDCM)	75-27-4	CHBrCl ₂	163,8	4,5.10 ³	50	2,4.10 ⁻³	2,1
Dibromochlorométhane (DBCM)	124-48-1	CHBr ₂ Cl	208,3	2,7.10 ³	76	10 ⁻³	2,16
Bromoforme (TBM)	75-25-2	CHBr ₃	252,7	3,1.10 ³	5	5,6.10 ⁻⁴	2,4

Annexe 2 : données de contamination des eaux destinées à la consommation humaine en THM

Les distributions des résultats en THM totaux moyennés par installation de traitement ou par unité de distribution sont présentés par les figures 1 et 2 reprises par les tableaux 1 et 2.

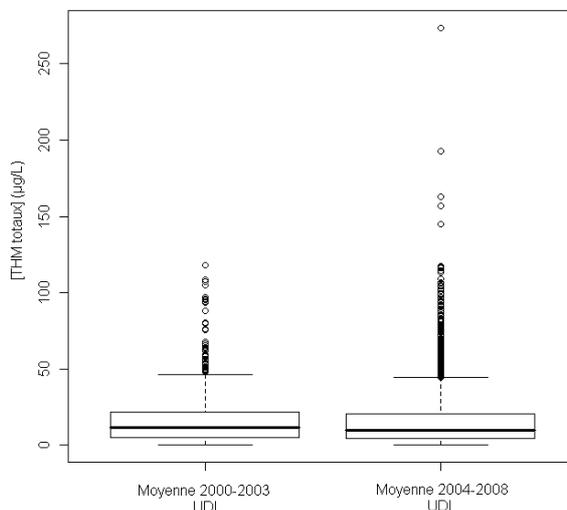


Figure 1 : Box-plot des concentrations moyennes en THM totaux au robinet du consommateur (les percentiles d'intérêt sont repris dans le tableau 2)

Tableau 1 : Effectifs et percentiles de la distribution des concentrations moyennes en THM totaux au robinet du consommateur (en µg/L)

	n	P25	P50	moyenne	P75	P95
2000-2003	783	5,1	11,4	16,3	21,5	45,6
2004-2008	6407	4,1	10,0	15,3	20,3	48,8

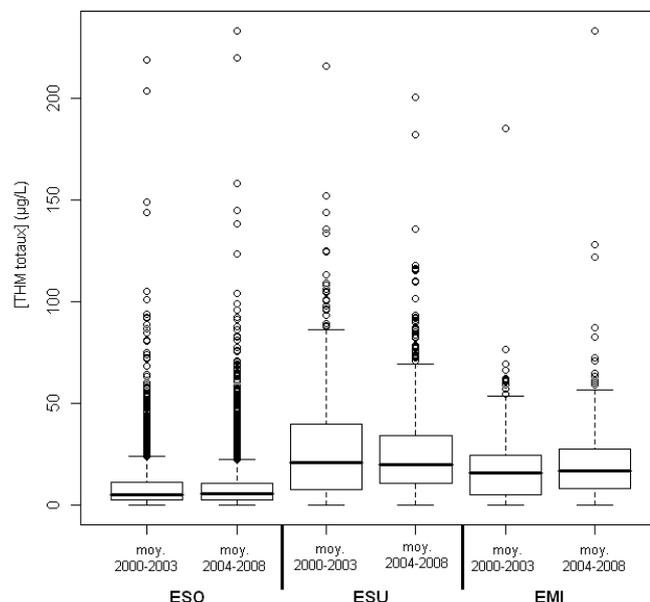


Figure 2 : Box-plot des concentrations moyennes en THM totaux en sortie d'installation de traitement (les percentiles d'intérêt sont repris dans le tableau 2)

Tableau 2 : Effectifs et percentiles de la distribution des concentrations moyennes en THM en sortie d'installation de traitement (en µg/L)

		n	P25	P50	moyenne	P75	P95
2000-2003	ESO	5090	2,7	5,5	8,9	11,3	27,5
	ESU	561	8,0	21,3	28,5	40,0	84,5
	EMI	225	5,0	16,0	19,4	24,8	54,5
2004-2008	ESO	11261	2,5	6,0	8,3	10,6	22,6
	ESU	864	10,8	19,8	25,7	34,6	68,5
	EMI	361	8,4	17,2	21,6	27,9	51,7

Les histogrammes de la figure 3 et du tableau 3 représentent la distribution des ratios des concentrations en THM individualisés sur la concentration en THM totaux (ratio par prélèvement) respectivement en sortie d'installation de traitement et au robinet du consommateur. Seuls les prélèvements pour lesquels au moins un THM sur 4 est quantifié ont été retenus pour cette analyse.

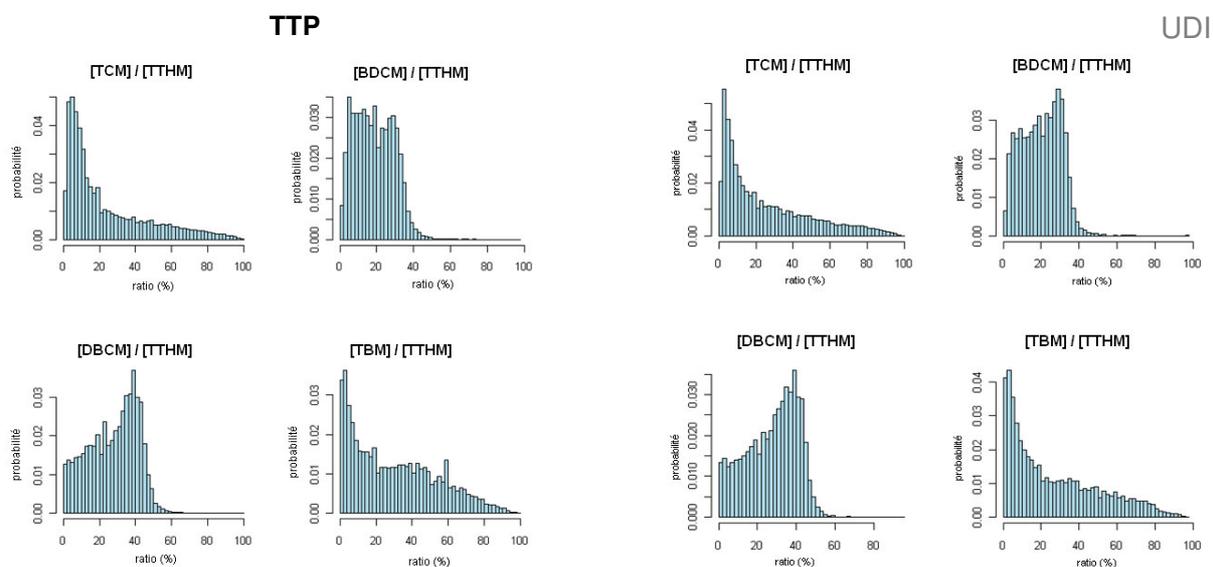


Figure 3 : Distribution des ratios des concentrations en THM individualisés sur la concentration en THM totaux (les percentiles d'intérêt sont repris dans le tableau 4)

Tableau 3 : Percentiles de la distribution des ratios des concentrations en THM individualisés sur la concentration en THM totaux (en %)

		[TCM] / [TTHM]	[BDCM] / [TTHM]	[DBC]M / [TTHM]	[TBM] / [TTHM]
TTP	P50	17,2	20,5	30,0	19,5
	Moyenne	25,5	20,0	27,7	26,8
	P95	75,0	34,8	45,4	73,0
UDI	P50	13,6	18,2	29,8	26,0
	Moyenne	23,6	18,7	27,6	30,1
	P95	73,5	35,0	45,8	73,5