

Fiche 20 : Evaluation des risques sanitaires liés au dépassement des limites de qualité des bromates dans les eaux destinées à la consommation humaine

Limite de qualité (à partir du 25 décembre 2008) : 10 µg/L

Sommaire

1 – Origines et sources de contamination	2
2 – Prévention de la formation des bromates dans les eaux destinées à la consommation humaine.....	2
3 – Méthodes d'analyse	2
4 – Evaluation de l'exposition	3
4.1 – Apport par l'eau.....	3
4.2 – Apport par les aliments	4
4.3 – Autres apports.....	4
5 – Effets sur la santé.....	4
5.1 - Toxicocinétique, toxicité aiguë, toxicité subchronique et chronique	4
5.2 - Génotoxicité	5
5.3 Cancérogenèse.....	5
5.4 Effets sur la reproduction	6
5.5 Classement des bromates	6
5.6 Etudes épidémiologiques.....	6
6 - Valeurs de référence	6
6.1 – Historique des évaluations scientifiques du JECFA	6
6.2 – Valeurs toxicologiques de référence pour les effets non cancérogènes	7
6.3 – Valeurs toxicologiques de référence pour les effets cancérogènes	7
6.4 Valeurs de référence dans l'eau de boisson.....	9
7 – Evaluation des risques associés à un dépassement de la limite de qualité.....	10
7.1 Choix de la valeur toxicologique de référence chronique.....	10
7.2 Estimation du niveau de risque associé à l'ingestion d'eau de boisson.....	10
Références.....	11
Annexe – Fiche 20 : Voies de formation des bromates	12

1 – Origines et sources de contamination

Les bromates dans l'eau ont deux origines possibles liées au traitement des eaux :

- l'oxydation des ions bromure naturellement présents dans les eaux brutes lors de l'ozonation (cf. schéma en annexe 1). Song *et al.* (1997) ont distingué trois voies de formation des bromates mettant en œuvre O_3 et OH^\bullet :
 - la voie directe : seul l'ozone intervient dans le mécanisme de formation des bromates.
 - La voie directe-indirecte : l'ozone moléculaire oxyde les ions bromure, puis l'ion hypobromite formé, en équilibre avec l'acide hypobromeux ($HObBr / OBr^-$) est oxydé à son tour par les radicaux hydroxyle pour donner l'ion BrO_2^- , lui même oxydé par l'ozone pour former les bromates en fin de réaction.
 - La voie indirecte-directe : les radicaux hydroxyle oxydent en premier les ions bromure en radicaux bromés Br^\bullet qui, en présence d'ozone moléculaire, forment des radicaux hypobromite puis l'ion BrO_2^- , lui même oxydé par l'ozone pour former les bromates en fin de réaction.

En présence d'ions bromure, la formation de bromates croît avec le couple CT (produit de la concentration d'ozone en mg/L avec le temps de contact exprimé en minutes) et la concentration en bromures. Elle augmente aussi avec la température (significativement au dessus de $15^\circ C$) et le pH ($> 7,2$).

- les solutions d'hypochlorite de sodium utilisées pour la désinfection des eaux. En effet, ces solutions d'hypochlorite de sodium peuvent contenir des bromates à des concentrations plus ou moins importantes. Lors de la préparation de ces solutions par électrolyse, les bromates se forment à partir des ions bromure présents sous forme d'impuretés du chlorure de sodium.

2 – Prévention de la formation des bromates dans les eaux destinées à la consommation humaine

Les bromates ne peuvent pas être facilement éliminés des eaux traitées. Seuls des moyens de prévention de leur formation et de maîtrise des apports à partir des solutions d'hypochlorites sont envisageables :

- diminuer autant que possible le CT (dose d'ozone et temps de contact) sans compromettre l'efficacité de l'étape de désinfection.
- utiliser des solutions d'hypochlorites à faible teneur en bromates.
- réduire au maximum la demande en chlore de l'eau
- diminuer dans la mesure du possible le pH (< 7) de l'eau avant ozonation.

3 – Méthodes d'analyse

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 bromates, la justesse, la fidélité et la limite de détection ne doivent pas dépasser 25 % de la valeur paramétrique (soit $2,5 \mu g/L$) et que la limite de quantification ne doit pas être supérieure à $10 \mu g/L$.

La seule méthode normalisée est la suivante :

NF EN ISO 15061 - Qualité de l'eau - Dosage du bromate dissous - Méthode par chromatographie des ions en phase liquide.

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. 19027 à 19033

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)

Pour l'analyse des bromates, l'intervalle de confiance à 95 % est donné par le tableau suivant :

Tableau 3.1 : Incertitude pour différentes concentrations en bromates dans l'eau à partir d'essais inter-laboratoires, toutes méthodes analytiques confondues – Source : AGLAE, 2007.

Niveau de concentration dans l'eau en ions bromate ($\mu\text{g/L}$)	8	10	20	25	30	40
CVR (%)	28,5	28,2	27,4	27,2	27,1	27,0
Estimation de l'incertitude* ($\mu\text{g/L}$)	$\pm 4,6$	$\pm 5,6$	$\pm 5,5$	$\pm 11,0$	$\pm 16,3$	$\pm 21,6$

* Intervalle de confiance à 95 % pour une mesure réalisée par un laboratoire sous contrôle qualité pris au hasard.

A la valeur de 10 $\mu\text{g/L}$, le CVR n'excède pas 20 % si on ne retient que la variabilité intra-laboratoire avec la méthode NF EN ISO 15061.

4 – Evaluation de l'exposition

4.1 – Apport par l'eau

Le programme réglementaire de contrôle sanitaire défini par l'arrêté du 11 janvier 2007² prévoit l'analyse de ce paramètre au point de mise en distribution (de 1 fois tous les 10 ans à 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 5 ans (janvier 2003 à décembre 2007) et concernant 42 % des UDI desservant 47 millions de personnes montre que :

Pour une limite de qualité à 25 $\mu\text{g/L}$ (en vigueur jusqu'au 25 décembre 2008)

- 1,5 % de ces unités de distribution d'eau desservant au maximum 3 437 000 personnes présentaient au moins un résultat non-conforme,
- le 95^{ème} percentile des résultats des 144 analyses supérieures à 25 $\mu\text{g/L}$ est proche de 100 $\mu\text{g/L}$ (le 50^{ème} percentile est proche de 40 $\mu\text{g/L}$).

Pour une limite de qualité à 10 $\mu\text{g/L}$ (en vigueur à partir du 25 décembre 2008)

- 6,2 % de ces unités de distribution d'eau desservant au maximum 10 665 000 personnes présentaient au moins un résultat non-conforme,
- le 95^{ème} percentile des résultats des 802 analyses supérieures à 10 $\mu\text{g/L}$ est proche de 50 $\mu\text{g/L}$ (le 50^{ème} percentile est proche de 15 $\mu\text{g/L}$).

Dans l'optique d'une gestion optimisée à partir du 25 décembre 2008, les filières de traitement devraient permettre une diminution du nombre d'analyses supérieures à 10 $\mu\text{g/L}$.

² 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.

4.2 – Apport par les aliments

Le bromate de potassium était essentiellement utilisé comme agent de maturation dans la farine et agent de conditionnement des pâtes à pain. Les doses maximales de bromates de potassium autorisées sont de 30 et 50 mg/kg de farine pour le Japon et les Etats-Unis respectivement (Santé Canada, 1998). Au Japon, il était auparavant utilisé dans les pâtes à poisson (Kurokawa *et al.*, 1990).

Le JECFA a déconseillé l'utilisation du bromate de potassium comme additif alimentaire en 1995. Son usage n'est pas autorisé en France.

4.3 – Autres apports

- L'air enrichi en ozone peut être utilisé pour la séparation des composés du fer, du manganèse, du soufre et de l'arsenic (arrêté du 14 mars 2007 relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées, aux traitements et mentions d'étiquetage particuliers des eaux minérales naturelles et de source conditionnées ainsi que de l'eau minérale naturelle distribuée en buvette publique³).

Trois enquêtes dont les résultats sont présentés dans le tableau 4.3 ont été réalisées :

Tableau 4.3 : Résultats des enquêtes sur la recherche en bromates dans les eaux minérales naturelles et les eaux de source nationales et importées.

Année de l'enquête	Nombre total d'analyses effectuées	Nombre de non-conformités
2001	93	2
2003	49	2
2006	49	0

- Le bromate est utilisé dans certains produits comme agent neutralisant dans les préparations pour les permanentes en coiffure.

Bilan : en France, hormis l'eau distribuée par le réseau, l'apport en bromates peut être considéré comme négligeable pour la population générale. L'exposition aux bromates par les aliments après préparation (apport par l'eau de cuisson) n'est pas documentée.

5 – Effets sur la santé

5.1 - Toxicocinétique, toxicité aiguë, toxicité subchronique et chronique

Les bromates ingérés sont absorbés rapidement au niveau du tractus gastro-intestinal aussi bien chez l'homme que chez l'animal. L'élimination des bromates sous forme inchangée (60 % - 70 % de la dose ingérée) est essentiellement rénale, ce qui désigne le rein comme organe cible principal des bromates (Lichtenberg *et al.*, 1989). Cette élimination urinaire est proportionnelle à la dose ingérée (Fujii *et al.*, 1984).

Les doses toxiques varient considérablement dans les cas d'intoxication aiguë par ingestion de bromates de potassium (5 - 500 mg/kg p.c./j) avec des signes cliniques où prédominent une néphrotoxicité avec oligurie et anurie, des signes cardio-vasculaires (hypotension artérielle) et une dépression du système nerveux central. La DL₅₀ par voie orale varie entre 300 et 500 mg/kg p.c. avec une mortalité généralement élevée entre 2 à 5 jours (38 %).

L'administration répétée de bromate de potassium chez des rats F344 mâles et femelles entraîne la mort des animaux en environ 7 semaines pour des doses supérieures à 140 mg/kg p.c./j. A plus faibles doses, la toxicité s'exprime au niveau hépatique (modifications enzymatiques) et rénales (anomalie histologique). La dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) proposée par les auteurs est de 63 mg/kg p.c./j (Kurokawa *et al.*, 1990). Des expositions chroniques par voie orale (15 mois) de rats Wistar mâles conduisent à une DMENO de 30 mg BrO₃⁻/kg p.c./j. (Nakano *et al.*, 1989).

³ Les limites maximales pour les bromates en tant que résidus de traitement des eaux minérales naturelles et des eaux de source à l'aide d'air enrichi en ozone sont de 3 µg/L pour les eaux de source.

5.2 - Génotoxicité

La mutagénicité du bromate de potassium a été démontrée dans des systèmes bactériens (test de Ames avec ou sans activation métabolique) et sur des cellules de mammifères *in vitro*.

Les bromates ont donné une réaction positive avec les souches de *Salmonella typhimurium* TA 100 et 102 indiquant que les mécanismes conduisant aux mutations géniques observées dans les bactéries sont en parties liées au stress oxydant et à la production d'espèces réactives de l'oxygène ou d'espèces oxygénées et/ou radicalaires des bromates (Ishidate *et al.*, 1984).

Ce type de mécanisme est confirmé par les mutations transverses G→T (75 %) et A→G (25 %) (mutations ponctuelles) observées dans des cellules de Hamster chinois V79 (Speit *et al.*, 1999 ; Moore et Chen, 2006). Ces mutations sont les conséquences de la présence de bases oxydées telles que 8-oxo-guanine et 2-oxo-adénine dans l'ADN.

Par ailleurs, de larges zones de délétion sont observées dans l'ADN des mutants (40 % de tous les mutants [Moore et Chen, 2006]) qui peuvent provenir des nombreuses cassures de l'ADN induites par les bromates *in vitro* et *in vivo* (Robbiano *et al.*, 1999 ; Plewa *et al.*, 2002 ; Poul *et al.*, 2004).

Des aberrations chromosomiques (cassures et échanges de chromatides) sont induites par les bromates (5 à 20 nM) dans des cellules en culture (Kawashi *et al.*, 1980 ; Ishidate *et al.*, 1984 ; Speit *et al.*, 1999).

Enfin, des micronoyaux sont induits par les bromates *in vitro* dans des cellules de hamsters chinois V79 et des cellules CHO-K1 (Speit *et al.*, 1999 ; Poul *et al.*, 2004) et *in vivo*, par voie intra-péritonéale et par voie orale chez des souris ddY, MS/Ae et CD-1 (Hayashi *et al.*, 1988, Nakajima *et al.*, 1989). De plus, l'absence de kinetochore indique des pertes de fragments chromosomiques qui ne s'expliquent que par les effets génotoxiques clastogènes des bromates (Allen *et al.*, 2000).

Le bromate de sodium ou de potassium induisent des mutations chromosomiques par perte de l'hétérozygotie dans les cellules de lymphome murin (99 %) à des concentrations de l'ordre de 500 mg/L.

In vivo, les bromates administrés per os dans l'eau de boisson (500 mg/L) induisent des mutations au niveau rénal après 12 semaines de traitement (Umemura, 2006).

Les bromates n'induisent que faiblement les mutations ponctuelles révélées par le test d'Ames, mais ils ont un fort pouvoir clastogène et induisent fortement des mutations par délétion.

Les bromates ont des effets mutagènes et clastogènes (cassures de l'ADN) provenant d'une oxydation indirecte des bases de l'ADN.

5.3 Cancérogenèse

Les doses de bromates administrées aux rats lors des études de cancérogenèse (Kurokawa *et al.*, 1986a, 1986b ; De Angelo *et al.*, 1998) sont au maximum de l'ordre de la DMENO déterminée lors des études de toxicité subchronique et chronique (19,6 – 33 mg/kg p.c./j).

Ces études ont été menées sur des rats et des souris des deux sexes sur des durées variables de 70 à 108 semaines, le bromate de potassium étant administré dans l'eau de boisson. Même avec ces doses, la survie des animaux traités a baissé significativement (> 20 %) par rapport aux témoins à partir des semaines 70 à 80.

Chez des rats mâles F344, les doses maximales ont entraîné chez les animaux traités la formation de foyers dysplasiques (95 %), des adénomes et des carcinomes du tissu rénal (45 %) et de la thyroïde (37 %) ainsi que des mésothéliomes péritonéaux (75 %) (Kurokawa *et al.*, 1986a).

Chez les rats mâles et femelles F344 traités avec une dose maximale de 19,6 mg/kg p.c./j administrée dans l'eau de boisson, on observe surtout des adénomes mais aussi des carcinomes du tissu rénal (la somme des incidences représentant 88 % chez les mâles et 80 % chez les femelles), et chez les rats mâles uniquement, des mésothéliums péritonéaux (61 %) (Kurokawa *et al.*, 1986b).

De Angelo *et al.* (1998), avec une dose maximale de 28,7 mg/kg p.c./j administrée dans l'eau de boisson, observent des mésothéliomes de la vaginale testiculaire (63 %), des adénomes et carcinomes rénaux (38 %) et de la thyroïde (47 %).

Chez la souris, seuls des carcinomes rénaux sont observés (Kurokawa *et al.*, 1986b, 1990 ; De Angelo *et al.*, 1998).

Lors des études de cancérogenèse chez le rat, la survie des animaux exposés aux bromates a significativement baissé (> 20 %) après la 70^{ème} semaine par rapport aux témoins, suggérant que des lésions néoplasiques pourraient être induites avant la 70^{ème} semaine. Pour cette raison, une étude a été menée afin de déterminer le temps nécessaire à l'induction d'une tumeur rénale par les bromates avec la dose de 32 mg/kg p.c./j en sacrifiant les animaux après 13, 26, 39, 52 et 104 semaines de traitement. Des foyers néoplasiques et des adénomes rénaux ont été détectés dès la 26^{ème} semaine ; leur nombre et leur importance deviennent significatifs à partir de la 52^{ème} semaine. En effet, l'incidence des foyers dysplasiques rénaux qui est de 65 % après 13 semaines passe à 100 % après la 39^{ème} semaine chez les animaux traités pendant 13 à 52 semaines et maintenus sans traitement jusqu'à la 104^{ème} semaine. Ceci indique qu'il faut un traitement d'au moins 13 semaines et une dose cumulée de 4 g de bromates par kg p.c. au total pour induire des carcinomes et adénocarcinomes chez le rat (Kurokawa *et al.*, 1987).

5.4 Effets sur la reproduction

Peu d'études ont exploré les effets des bromates sur la reproduction et le développement postnatal. Lorsque des rats des deux sexes sont exposés aux bromates dans l'eau de boisson aux doses de 2,2 à 22 mg/kg p.c./j pendant 28 à 34 jours, seule une diminution de la densité du sperme (18 %) est observée. La dose sans effet nocif observé (DSENO) est estimée à 7,7 mg/kg p.c./j. Aucun effet toxique n'est mis en évidence sur la descendance (Wolf et Kaiser, 1996).

5.5 Classement des bromates

Différentes instances ont classé les bromates sur la base d'indications de cancérogénicité suffisantes chez les animaux.

Organisme	Classification proposée	
Union européenne	Catégorie 2	Substance devant être assimilée à une substance cancérogène pour l'homme.
Santé Canada	Probablement cancérogène chez l'homme (1999)	Preuve suffisante chez l'animal Pas de donnée chez l'homme
CIRC - IARC	2B (1999)	Peut-être cancérogène chez l'homme
US EPA	B2 (2001)	Cancérogène probable chez l'homme par voie orale (d'après Guidelines for carcinogenic Risk Assessment, 1986)

5.6 Etudes épidémiologiques

Aucune étude épidémiologique n'a été référencée concernant les effets spécifiques des bromates sur la santé humaine.

Dans la récente revue de Richardson *et al.* (2007), de nombreuses études épidémiologiques visant à établir un lien de causalité entre la survenue de cancers ou d'effets reprotoxiques et l'exposition aux sous-produits de désinfection sont citées. Aucune de ces études ne porte sur les effets des bromates sans toutefois exclure leur participation en mélange avec les autres sous-produits de désinfection.

6 - Valeurs de référence

6.1 – Historique des évaluations scientifiques du JECFA

Première et deuxième évaluation du JECFA 1964 (7^{ème} meeting) et 1975 (19^{ème} meeting)

Le niveau acceptable de traitement de la farine par le bromate de potassium a été évalué jusqu'à 75 mg KBrO₃ / kg farine.

Troisième et quatrième évaluation du JECFA 1983 (27^{ème} meeting) et 1987 (31^{ème} meeting)

Le JECFA signale que le bromate de potassium ne doit pas être présent dans l'alimentation et recommande une limite maximale à 75 mg KBrO₃ / kg de farine, en s'appuyant sur une étude chez le

rat (Fisher *et al.*, 1979). L'exposition aux résidus de bromate de potassium retrouvés dans les produits de boulangerie est faible car le bromate est transformé en bromure lors de la cuisson.

Cinquième évaluation du JECFA 1988 / 33^{ème} meeting

Le JECFA renouvelle les recommandations antérieures en diminuant néanmoins la limite maximale de résidu en bromate de potassium à 60 mg KBrO₃ / kg de farine en considérant que jusqu'à un niveau de 62,5 mg KBrO₃ / kg de farine, aucun résidu n'est détectable dans le pain (Osborne *et al.*, 1988). Le JECFA ajoute que cette limite de résidu de bromate n'est applicable que pour la farine utilisée en boulangerie.

Sixième et septième évaluation du JECFA 1992 (39^{ème} meeting) et 1995 (44^{ème} meeting)

Le JECFA conclut que le bromate de potassium est un cancérigène génotoxique. Considérant par ailleurs les nouvelles données concernant les résidus de bromate dans le pain, le JECFA conclue que l'utilisation du bromate de potassium comme additif alimentaire dans la farine n'est pas conseillée.

6.2 – Valeurs toxicologiques de référence pour les effets non cancérigènes

US EPA (2001)

Dans une étude subchronique, Kurokawa *et al.* (1990) mettent en évidence des modifications dégénératives des tubules rénaux au delà d'une dose de 63 mg BrO₃⁻/kg p.c./j. Cependant, l'étude rapporte de façon incomplète les effets non cancérigènes et aucune information n'est disponible pour montrer que certains effets ne sont pas associés à de plus faibles doses.

La seule étude concernant les effets reprotoxiques et les effets sur le développement (Wolf et Kaiser, 1996) suggère que le bromate pourrait être un contaminant reprotoxique, entraînant une diminution de la densité du sperme. Cette étude permet d'identifier une DMENO de 22 mg BrO₃⁻/kg p.c./j et une DSENO de 7,7 mg BrO₃⁻/kg/j. Cependant, l'étude de De Angelo *et al.* (1998) suggère que la toxicité rénale est l'effet critique.

L'étude de De Angelo *et al.* (1998) relève des lésions rénales non néoplasiques chez le rat accompagnées d'une relation dose-effet significative pour l'incidence de l'hyperplasie urothéliale à des doses inférieures à celles relatives aux effets reprotoxiques. Les auteurs avancent une DSENO de 1,1 mg BrO₃⁻/kg p.c./j et une DMENO de 6,1 mg BrO₃⁻/kg p.c./j, valeurs prises en compte dans l'évaluation de l'US EPA (2001).

L'US EPA a calculé une VTR pour les effets déterministes en divisant la DSENO de 1,1 mg BrO₃⁻/kg p.c./j par le produit des facteurs d'incertitude comme détaillé dans le tableau 6.2.

Tableau 6.2 : VTR pour les effets déterministes selon US EPA

Source	VTR	DSENO (mg/kg pc/j)	Facteurs d'incertitude	Valeur VTR (mg/kg pc/j)
US EPA (2001)	RfD	1,1	10 inter-espèce 10 intra-espèce 3 qualité de l'étude	4 x 10 ⁻³

6.3 – Valeurs toxicologiques de référence pour les effets cancérigènes

OMS (1994)

L'OMS applique un modèle multi-étapes linéarisé aux données d'incidence de tumeurs rénales chez le rat mâle de l'étude à long terme de Kurokawa *et al.* (1986b). L'applicabilité de ce modèle aux faibles doses est discuté en raison des incertitudes sur le mécanisme de toxicité des bromates. Un excès de risque unitaire de 0,1 (mg/kg p.c./j)⁻¹ a été retenu.

Santé Canada (1998)

Les risques de cancer ont été évalués sur la base des tumeurs rénales observées lors de deux essais menés dans le même laboratoire, l'un sur des rats F344 mâles et femelles (Kurokawa *et al.*, 1986b), l'autre sur des rats mâles uniquement dans une plage de doses moins élevées (Kurokawa *et al.*,

1986a). Considérant que ces études montrent que les bromates sont cancérogènes génotoxiques, Santé Canada a appliqué la méthode d'extrapolation proposée par Krewski *et al.* (1991). Sur la base des tumeurs rénales chez le rat, un excès risque de cancer, vie entière a été estimé entre $1,55$ et $2,19 \times 10^{-6}$ pour une concentration de $1 \mu\text{g/L}$ dans l'eau potable.

RIVM (2000) (d'après Havelaar *et al.*, 2000)

La démarche du RIVM consiste à exploiter les données d'incidences des tumeurs rénales observées chez le rat dans les études de Kurokawa *et al.* (1983, 1986b) et De Angelo *et al.* (1998). Pour chaque jeu de données, la pente de la droite depuis l'origine jusqu'au point de la courbe dose-réponse associé à la dose entraînant 10 % d'effet (ED_{10}) a été estimée après ajustement simultané par un modèle à deux étapes (selon les auteurs, la qualité de l'ajustement est équivalente à celle obtenue par un modèle multi-étapes linéarisé). Enfin, la moyenne géométrique des trois pentes a été estimée à $0,003 \text{ kg}^{2/3}/\text{mg}$ (soit $0,013 \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1}$) avec une valeur médiane pour la masse corporelle de $74,5 \text{ kg}$ vu les données de Havelaar *et al.*, 2000).

US EPA (2001)

L'étude de De Angelo *et al.* (1998) a été retenue car les doses administrées étaient plus faibles et le nombre d'animaux plus grand que dans les deux études de Kurokawa *et al.* (1986a,b). Bien que cette étude n'ait porté que sur des rats males, l'US EPA a considéré que les résultats de celle-ci valaient aussi pour les femelles car l'étude de Kurokawa *et al.* (1986b) n'avait pas montré de différence entre les mâles et les femelles pour le développement de tumeurs rénales.

Puis, l'US EPA a appliqué une approche « time to tumor » avec un modèle de Weibull multi-étapes après extrapolation des doses animales vers l'homme⁴.

Ainsi, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des excès de risque par unité de dose a été estimée pour différents sites de développement de tumeurs (Tableau 6.3.1).

Tableau 6.3.1 : Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % des excès de risque par unité de dose (q_1^*) a été estimée pour différents sites de développement de tumeurs

Site de la tumeur	$q_1^* \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1}$
Mésotéliomes de la vaginale testiculaire	0,54
Adénomes et carcinomes des tubules rénaux	0,18
Adénomes et carcinomes des follicules thyroïdiens	0,10

En faisant l'hypothèse que la survenue des tumeurs est indépendante, l'US EPA fait la somme des excès de risque unitaire estimés par la méthode de Monte Carlo en faisant l'hypothèse d'une distribution normale des excès de risques unitaires. La valeur moyenne de l'estimation de l'excès de risque unitaire total est de $0,41 \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1}$. Le 95^{ème} percentile est de $0,7 \text{ (mg/kg p.c./j)}^{-1}$, valeur retenue par l'US EPA en 2001 comme valeur toxicologique de référence.

OMS (2004)

La même démarche que l'US EPA a été appliquée mais l'OMS n'utilise pas de facteur allométrique des doses administrées par voie orale aux rats. Ainsi, l'OMS retient un excès de risque unitaire de $0,19 \text{ (mg BrO}_3^-/\text{kg p.c./j)}^{-1}$.

⁴ L'extrapolation à l'homme a été menée après ajustement allométrique sur les doses administrées par voie orale aux rats de l'étude de De Angelo *et al.* (1998) (dose chez l'homme $\text{(mg/kg p.c./j)} = \text{dose chez le rat (mg/kg p.c./j)} \times (0,4 \text{ kg} / 70 \text{ kg})^{1/4}$).

Tableau 6.3.2 : récapitulatif des VTR pour les effets stochastiques

Source	VTR	Valeur	Etude	Modèle	Effet
OMS, 1994	ERU	0,1 (mg/kg p.c./j) ⁻¹	Kurokawa <i>et al.</i> 1986b	Modèle multi étape linéarisé	Tumeurs rénales
Santé Canada, 1998	-	1,55 à 2,19 x 10 ⁻⁶ pour 1 µg/L de bromates dans l'eau potable	Kurokawa <i>et al.</i> 1986a Kurokawa <i>et al.</i> 1986b	Krewski <i>et al.</i> , 1991	Tumeurs rénales
RIVM, 2000	-	0,013 (mg /kg p.c./j) ⁻¹	Kurokawa <i>et al.</i> 1983 Kurokawa <i>et al.</i> 1986b De Angelo <i>et al.</i> 1998	Modèle à deux étapes	Tumeurs rénales
US EPA, 2001	Oral slope factor	0,7 (mg /kg p.c./j) ⁻¹	De Angelo <i>et al.</i> 1998	Modèle multi étape linéarisé	- Mésothéliome de la vaginale testiculaire - Adénomes et carcinomes des tubules rénaux - Adénomes et carcinomes des follicules thyroïdiens
OMS, 2004	ERU	0,19 (mg/kg p.c./j) ⁻¹	De Angelo <i>et al.</i> 1998	Idem US EPA, 2001 sans correction des doses par facteur allométrique.	

6.4 Valeurs de référence dans l'eau de boisson

Concernant l'eau destinée à la consommation humaine, la limite de qualité sera fixée à 10 µg/L par l'arrêté du 11 janvier 2007⁵ à partir du 25 décembre 2008. Jusqu'à cette date de mise en application, la limite de qualité est fixée à 25 µg/L. Plusieurs recommandations et valeurs paramétriques sont présentées dans le tableau 6.4.

Tableau 6.4 : Valeurs de référence proposées par différents organismes

Valeur directive 98/83/CE Annexe IB	Valeur guide OMS 1994	Valeur guide OMS 2004	Santé Canada (1990)	US EPA
10 µg/L	25 µg/L ⁽¹⁾	10 µg/L ⁽²⁾	10 µg/L ⁽³⁾	MCL ⁽⁴⁾ = 10 µg/L ⁽⁵⁾ MCLG ⁽⁶⁾ = 0 µg/L

⁽¹⁾ concentration associée avec un excès de risque de cancer vie entière de 7 x 10⁻⁵ – choisie en raison des limites des méthodes analytiques

⁽²⁾ concentration associée avec un excès de risque de cancer vie entière de 10⁻⁴

⁽³⁾ concentration associée avec un excès de risque de cancer vie entière de 2,19 x 10⁻⁴

⁽⁴⁾ Maximum Contaminant Level

⁽⁵⁾ concentration associée avec un excès de risque de cancer vie entière de 2 x 10⁻⁴

⁽⁶⁾ Maximum Contaminant Level Goal

⁵ 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

7 – Evaluation des risques associés à un dépassement de la limite de qualité

7.1 Choix de la valeur toxicologique de référence chronique

Parmi les excès de risque unitaires proposés au niveau international, ceux reposant sur les études de De Angelo *et al.* (1998) et élaborés par l'OMS et l'US EPA ont été retenus.

L'ERU de l'OMS (2004) a été utilisé pour les calculs d'estimation des niveaux de risque associés aux valeurs de dépassement de la limite de qualité. L'utilisation de l'ERU de l'US EPA (2001) qui tient compte d'une extrapolation vers l'homme des doses utilisées chez l'animal majore les résultats d'un facteur 3,6.

7.2 Estimation du niveau de risque associé à l'ingestion d'eau de boisson

En se fondant, d'une part sur l'excès de risque unitaire de $0,19 \text{ (mg /kg p.c./j)}^{-1}$, proposé par l'OMS (2004), et d'autre part sur la démarche proposée en 2005 par l'US EPA (US EPA, 2005) pour prendre en compte la susceptibilité des nouveaux nés et des enfants :

- le niveau de risque individuel associé à la consommation d'une eau de boisson dont la concentration en bromates est de $10 \text{ } \mu\text{g/L}$ serait de l'ordre de $2,3 \times 10^{-4}$
- le tableau 7.2 présente l'estimation de l'excès de risque individuel lié à une exposition pendant une durée de 1 à 9 ans à une concentration supérieure à la limite de qualité de $10 \text{ } \mu\text{g/L}$ (valable à partir du 25 décembre 2008) puis à une concentration égale à cette limite de qualité pendant le reste de la vie.

Tableau 7.2 : Estimation du niveau de risque lié à l'ingestion d'une eau présentant un dépassement de la limite de qualité en bromates de $10 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Concentration	Durée du dépassement				
	1 an	2 ans	3 ans	6 ans	9 ans
12 $\mu\text{g/L}$	$2,4 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,6 \times 10^{-4}$
15 $\mu\text{g/L}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-4}$	$2,8 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$	$3,0 \times 10^{-4}$
20 $\mu\text{g/L}$	$2,7 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-4}$	$3,4 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$
25 $\mu\text{g/L}$	$2,9 \times 10^{-4}$	$3,5 \times 10^{-4}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-4}$	$4,4 \times 10^{-4}$
30 $\mu\text{g/L}$	$3,1 \times 10^{-4}$	$3,9 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-4}$	$4,6 \times 10^{-4}$	$5,1 \times 10^{-4}$
40 $\mu\text{g/L}$	$3,5 \times 10^{-4}$	$4,7 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-4}$	$5,7 \times 10^{-4}$	$6,5 \times 10^{-4}$

Références

- Allen, J.W., Collins, B.W., Lori, A., Afshari, A.J., George, M.H., DeAngelo, A.B., Fuscoe, J.C. (2000) Erythrocyte and spermatid micronucleus analyses in mice chronically exposed to potassium bromate in drinking water. *Environ Mol Mutagen.* 36. pp. 250-253
- De Angelo AB, Georges MH, Kilburn SR et al. (1998). Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. *Toxicol. Pathol.* 26. 4. pp.587-594
- Fujii M., Oikawa K., Saito H. et al. (1984). Metabolism of potassium bromate in rats : I. In vivo studies. *Chemosphere.* 13. pp. 1207-1212
- Havelaar AH, De Hollander AEM, Teunis PFM, Evers EG, Van Kranen HJ, Versteegh JFM, Van Koten JEM et Slob W (2000). Balancing the risks and benefits of drinking water disinfection : disability adjusted life-years on the scale. *Environ. Health Perspect.* 108. pp.315-321
- Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate Jr M (1988). Micronucleus tests in mice on 39 food additives and 8 miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol.* 26. pp. 487-500
- Ishidate M., Sofuni T., Yoshikawa K. et al. (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol.* 22. pp. 623-636
- Kawashi T., Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T (1980). Cooperative Programme on Short-term Essays for Carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ.* pp. 323-330
- Krewski, D., Gaylor, D., Szyszkowicz, M. (1991) A model-free approach to low-dose extrapolation. *Environmental Health Perspectives*, 90, pp. 279-285.
- Kurokawa Y, Aoki S, Matsushima Y et al. (1986a). Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J. Natl Cancer Inst.* 77. pp. 977-982
- Kurokawa Y, Maekawa A, Takahashi M et Hayashi Y (1990). Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate - a new renal carcinogen. *Environ. Health Perspect.* 87. pp. 309-335
- Kurokawa Y, Takayama S, Konishi Y et al. (1986b). Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Health Perspect.* 69. pp. 221-236
- Kurokawa Y, Matsushima Y, Takamura N et al. (1987). Relationship between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumours in male F344 rats administered potassium bromate. *Jpn J Cancer Res.* 78. pp. 358-364
- Legube B (1999). Synthèse de l'étude « Recherche de bromates dans les eaux d'alimentation » pour la Direction Générale de la Santé
- Lichtenberg R., Zeller WP., Gatson R. et al. (1989). Bromate poisoning. *J Pediatr.* 114. pp. 891-894
- Moore MM., Chen T. (2006). Mutagenicity of bromate : Implications for cancer risk assessment. *Toxicology.* 221. pp. 190-196
- Nakajima, M., Kitazawa, M., Oba, K., Kitagawa, Y., Toyoda, Y (1989). Effect of route of administration in the micronucleus test with potassium bromate. *Mutat Res.* 223. pp. 399-402
- Nakano K., Okada S., Toyokuni S. et al. (1989). Renal changes induced by chronic oral administration of potassium bromate or ferric nitrilotriacetate in Wistar rats. *Jpn Arch Intern Med.* 36. pp. 41-47
- Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED (2002). Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen.* 40. pp. 134-142
- Poul MJ, Huet S, Godart T, Sanders P (2004). Lack of genotoxicity of potassium iodate in the alkaline comet assay and in the cytokinesis-block micronucleus test. Comparison to potassium bromate. *Food Chem Toxicol.* 42. pp. 203-209
- Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R et DeMarini DM. (2007). Occurrence, genotoxicity and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water : a review and roadmap for research. *Mutation Research.* 636. pp. 178-242
- Robbiano L, Carrozzino R., Puglia CP., Corbu C., Brambilla G. (1999). Correlation between induction of DNA fragmentation and micronuclei formation in kidneys cells from rats and humans and tissue-specific carcinogenic activity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 161. pp. 153-159
- Santé Canada (1998). Le bromate. Direction générale de la protection de la santé. Ottawa
- Song R, Westerhoff P, Minear R et Amy G (1997). Bromate minimization during ozonation. *AWWA.* 89. pp. 69-78
- Speit G., Haupter S., Schutz P. et al. (1999). Comparative evaluation of the genotoxic properties of potassium bromate and potassium superoxide in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res.* 439. pp. 213-221
- Umemura, T., Kurokawa Y (2006). Etiology of bromate-induced cancer and possible modes of action—studies in Japan. *Toxicology.* 221. pp. 154-157
- US EPA (2001). Toxicological review of bromate in support of Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC, US Environmental Protection Agency. 51. <http://www.epa.gov/iris/>
- Von Gunten, U., Hoigne, J. (1994) Bromate formation during ozonation of bromide-containing waters: Interaction of ozone and hydroxyl radical reactions. *Environmental Science and Technology*, 28 (7), pp. 1234-1242.
- Wolf GW, Kaiser L (1996). Final report sodium bromate : short term reproductive and development toxicity study when administered to Sprague Dawley rats in the drinking water. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. NTP/NIEHS NO. NOI-ES-15323
- World Health Organization (1994) Guidelines for drinking-water quality – 2nd edition – ISBN 92 4 154480 5
- World Health Organization (2005). Bromate in drinking water - Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/78

Annexe – Fiche 20 : Voies de formation des bromates

Les réactions clés conduisant à la formation de bromates dans les eaux de distribution ozonées sont présentées sur la Figure 1.

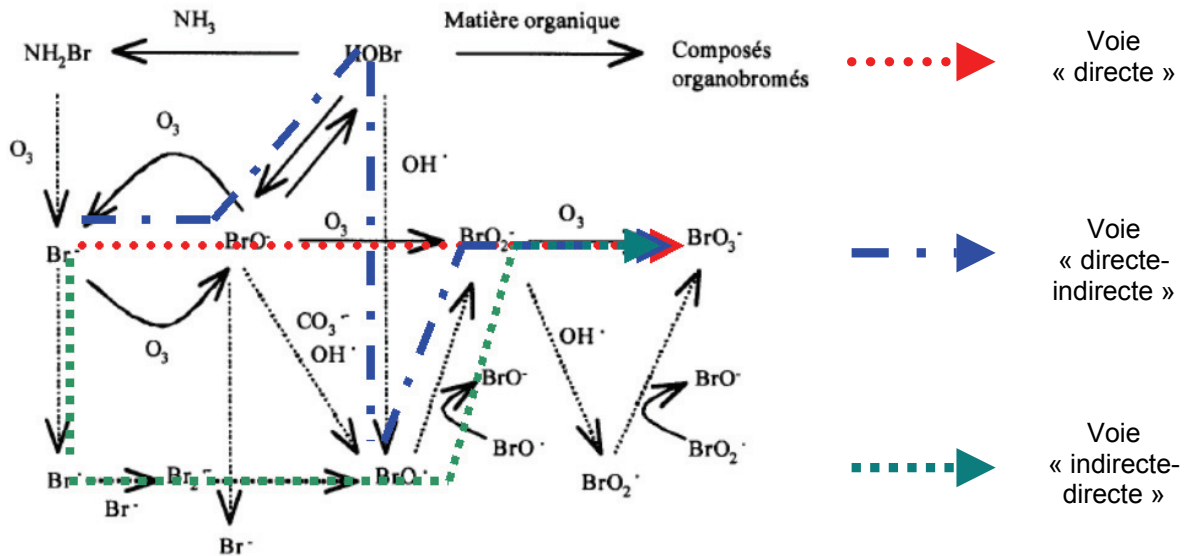


Figure 1 : Voies de formation des bromates (Von Gunten et Hoigné, 1994, Song et al, 1997)

Voie « directe » : l'ozone oxyde l'ion bromure en acide hypobromeux (HOBr) en équilibre avec l'ion hypobromite (BrO^-). Celui-ci est ensuite oxydé lentement par l'ozone moléculaire en ion bromite (BrO_2^-), lequel se décompose en ion bromure et oxygène ou réagit rapidement à nouveau avec l'ozone pour donner l'ion bromate (BrO_3^-).

Voie « directe-indirecte » : le radical hydroxyle n'intervient dans le mécanisme qu'au niveau du couple HOBr/ BrO^- , issu du mécanisme « direct » pour former l'ion bromite finalement oxydé par l'ozone moléculaire en ion bromate.

Voie « indirecte-directe » : l'ion bromure est oxydé par le radical hydroxyle en radical $\text{Br}\cdot$, qui sous l'action de l'ozone moléculaire conduit au radical $\text{BrO}\cdot$ puis à l'ion bromite.

Le pH de l'eau est un paramètre important car il conditionne non seulement la concentration en ions hypobromite (voie moléculaire) mais aussi la production de radicaux $\text{OH}\cdot$ (voies radicalaires). Ainsi, une augmentation du pH accroît la formation de bromates lors de l'ozonation.

La température de l'eau intervient à deux niveaux dans les mécanismes : sur les cinétiques de réaction et sur la spéciation du couple HOBr/ BrO^- . Dans les deux cas, plus la température est élevée, plus la formation de bromates est importante (Legube, 1999).

La matière organique et l'azote ammoniacal limitent la formation de bromate.

En se combinant avec HOBr pour donner de la monobromamine, l'ion ammonium soustrait à l'effet de l'ozone et des radicaux $\text{OH}\cdot$ une partie de BrO^- formé au stade initial. La matière organique réagit avec l'ozone moléculaire et les radicaux $\text{OH}\cdot$, entrant aussi en compétition avec BrO^- .

Mais à composition d'eau donnée, ce sont les conditions de traitement (dose de O_3 , durée de réaction et température) qui déterminent la production finale de bromates.