

Stéphanie Vandentorren, Frédéric Dor, Nathalie Bonvallot

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

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

Sommaire

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

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

III. Effets cancérigènes des SPC

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

1. Indicateurs d'exposition globaux

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

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

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

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

1.1. Cancer de la vessie

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

1.2. Cancer colorectal

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

1.3. Autres cancers

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

2. Substances prises individuellement

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

2.1. THM

2.1.1. Chloroforme

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

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

2.1.2. Bromodichlorométhane

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

2.1.3. Dibromochlorométhane

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

2.1.4. Bromoforme

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

2.2. Acides haloacétiques

2.2.1. Dichloroacétate

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

2.2.2. Trichloroacétate

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

2.2.3. Bromochloroacétate

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

2.2.4. Dibromoacétate

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

2.2.5. Bromodichloroacétate

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

2.3. Haloacétonitriles

2.3.1. Dichloroacétonitrile

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

2.3.2. Bromochloroacétonitrile

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