



anses

Évaluation des risques sanitaires des acides haloacétiques dans l'eau destinée à la consommation humaine

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2023



Connaître, évaluer, protéger

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 novembre 2023

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'« Évaluation des risques sanitaires des acides haloacétiques dans l'eau destinée à la consommation humaine »

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 23 décembre 2020 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluation des risques sanitaires des acides haloacétiques dans l'eau destinée à la consommation humaine.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte de la saisine

Les acides haloacétiques (AHA) sont principalement des sous-produits de désinfection (SPD) issus de réactions chimiques entre le chlore, la matière organique et les ions bromure ou iodures présents dans l'eau. Jusqu'à récemment, les AHA ne faisaient pas partie des paramètres couverts par la réglementation nationale pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

Une limite de qualité fixée à 60 µg.L⁻¹ est introduite par la nouvelle directive européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine du 16 décembre 2020 pour la somme des cinq AHA suivants (AHA5) : les acides monochloroacétique, dichloroacétique, trichloroacétique, monobromoacétique et dibromoacétique (AMCA, ADCA, ATCA, AMBA et ADBA). Cette limite de qualité vise à réduire les concentrations de ces sous-produits de chloration dans les EDCH sans compromettre l'efficacité de la désinfection. En décembre 2022, cette limite de qualité a été intégrée à la réglementation nationale (arrêté du

11 janvier 2007 modifié). Cette limite de qualité est applicable en France depuis le 1er janvier 2023. Toutefois, la mise en œuvre de l'analyse de ces paramètres à travers le contrôle sanitaire des EDCH sera effective au plus tard en janvier 2026.

En prévision de l'introduction de ce nouveau paramètre dans la réglementation relative à la qualité des EDCH, la direction générale de la santé (DGS) avait confié au laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses, en 2016 la réalisation d'une campagne nationale exploratoire dans les eaux brutes et les eaux distribuées au robinet du consommateur portant notamment sur l'analyse de neuf AHA, comprenant les cinq AHA de la nouvelle directive européenne ainsi que quatre AHA non réglementés : les acides tribromoacétique, bromochloroacétique, bromodichloroacétique, dibromochloroacétique (ATBA, ABCA, ABDCA et ADBCA). Cette campagne, qui s'est tenue sur la période 2016-2017 a mis en évidence que parmi les cinq AHA réglementés, deux sont majoritaires en termes de fréquence de quantification¹ dans les eaux traitées (ADCA et ATCA). L'AMBA et l'AMCA n'ont en revanche jamais été quantifiés que ce soit dans les eaux brutes ou traitées. Concernant les AHA non couverts par la réglementation européenne, l'ABDCA et l'ADBCA ont été fréquemment quantifiés dans les eaux traitées.

Dans ce contexte, la DGS a saisi l'Anses le 23 décembre 2020 afin de réaliser une évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'AHA dans les EDCH, en tenant particulièrement compte des deux AHA fréquemment quantifiés dans les eaux traitées dans la campagne de l'Anses et qui ne sont pas couverts par la réglementation européenne (ABDCA et ADBCA).

1.2. Objet de l'expertise

Conformément au contrat d'expertise en date du 25 février 2021, suite à une première recherche bibliographique et à une 1^{ère} réunion du GT ERS EDCH sur le sujet, l'Anses a décidé de cibler l'évaluation des risques sanitaires sur les neuf AHA chlorés et bromés dont la présence a été documentée dans les EDCH en France, en particulier à travers la campagne d'analyse 2016-2017 du LHN dans l'EDCH, soit les molécules suivantes :

- cinq AHA réglementés (arrêtés du 11 janvier 2007 modifiés) :
 - acide monochloroacétique (AMCA) ;
 - acide dichloroacétique (ADCA) ;
 - acide trichloroacétique (ATCA) ;
 - acide monobromoacétique (AMBA) ;
 - acide dibromoacétique (ADBA) ;
- quatre AHA non règlementés :
 - acide tribromoacétique (ATBA) ;
 - acide bromochloroacétique (ABCA) ;
 - acide dibromochloroacétique (ADBCA) ;
 - acide bromodichloroacétique (ABDCA).

¹ Dans le cadre de cette campagne, la limite de quantification associée à l'analyse de chacun des AHA était de 5 µg.L⁻¹.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

2.1. Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

Cette expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux » (pilote) et « Valeurs sanitaires de référence » (VSR).

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH), rattaché au CES « Eaux ».

Le GT ERS EDCH a réalisé son expertise selon le plan suivant : propriétés physico-chimiques des AHA, devenir et comportement des AHA au sein des filières de traitement et dans les réseaux d'alimentation en eau potable, méthodes d'analyse dans les EDCH, évaluation des expositions aux AHA par les EDCH, synthèse des effets sur la santé des AHA (toxicologie et épidémiologie), caractérisation des risques, conclusions et recommandations.

Afin d'évaluer l'exposition aux AHA dans les EDCH en France, un appui scientifique et technique a été réalisé par l'Unité méthodologie et études (UME) pour le traitement statistique et la description des données de la base du Système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux) relatives aux concentrations en AHA dans les EDCH.

Dans le cadre de cette expertise, le GT ERS EDCH a établi le profil toxicologique des neuf AHA, et, lorsque cela était possible, sélectionné des valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes afin d'élaborer des valeurs guides sanitaires pour les EDCH (VGS EDCH). Le recueil, l'analyse et la sélection de ces VTR ont été réalisés conformément au guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*). Pour l'ABCA et l'ABDCA, aucune VTR robuste n'ayant pu être retenue, le GT ERS EDCH a proposé la construction de VTR long terme par voie orale pour ces deux AHA. Le CES VSR a été sollicité pour la validation des constructions de ces deux VTR. Toutes les constructions de VGS EDCH et VTR ont été réalisées au sein de cette expertise par le GT ERS EDCH en suivant également le guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence publié par l'Anses (*rapport en cours de finalisation*).

Le Barcelona Institute For Global Health (ISGlobal) a été auditionné par le GT ERS EDCH sur les études épidémiologiques relatives aux SPD de l'EDCH.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES VSR entre le 19 janvier 2023 et le 12 mai 2023 et au CES « Eaux » entre le 7 septembre 2021 et le 4 juillet 2023. Le rapport et l'avis produits par le groupe de travail tiennent compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres des deux CES.

La validation des constructions de VTR de l'ABCA et l'ABDCA (annexes 7 et 8 du rapport) a été adoptée à l'unanimité par le CES VSR le 12 mai 2023. L'ensemble des travaux a été adopté à l'unanimité par le CES « Eaux » réuni les 6 juin pour le rapport d'expertise et 4 juillet 2023 pour l'avis.

Le présent avis se fonde sur le rapport d'expertise et reprend les conclusions générales du GT ERS EDCH.

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

2.2. Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

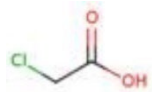
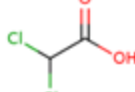
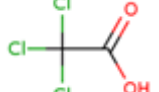
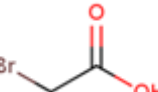
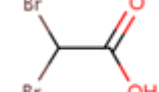
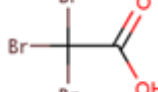
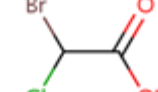
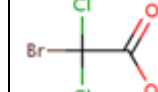
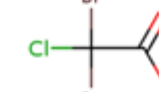
3. SYNTHÈSE DU GT ERS EDCH ET DU CES EAUX

Dans les EDCH, les AHA évalués dans cette expertise sont généralement des SPD formés par la réaction du chlore avec la matière organique et les ions bromure présents dans les ressources en eaux. Cette expertise a porté uniquement sur les neuf AHA chlorés et bromés dont la présence dans les EDCH en France a été documentée.

3.1. Identification et propriétés physico-chimiques des acides haloacétiques

Les AHA sont des acides carboxyliques ayant comme structure de base celle de l'acide acétique dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène du groupement méthyle ont été substitués par des atomes de la famille des halogènes. Dans les EDCH, les AHA chlorés, bromés et iodés sont des SPD formés par la réaction du chlore avec la matière organique, les ions bromure et iodure présents dans les eaux naturelles. La chloration des EDCH contenant des ions bromure peut potentiellement conduire à la formation de neuf AHA chlorés et/ou bromés étudiés dans cette expertise (Tableau 1). Les AHA sont des molécules de faible poids moléculaire et très solubles dans l'eau. Ce sont des acides faibles (pKa compris entre 0 et 3). Au pH des EDCH (pH voisin de la neutralité), les AHA sont totalement sous forme ionisée (ions halogénoacétate). Sous cette forme, les AHA sont des substances très hydrophiles ($\log D = \log K_{ow}$ à pH 7 < 0), très polaires et non volatiles. En milieu abiotique, les AHA sont très stables dans l'eau car la décomposition par les réactions de décarboxylation avec libération de trihalométhanes (THM) et par les réactions de déshalogénéation avec formation de dérivés hydroxylés est extrêmement lente.

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des acides haloacétiques chlorés et/ou bromés.

Molécule	Acide monochloroacétique	Acide dichloroacétique	Acide trichloroacétique	Acide monobromoacétique	Acide Dibromoacétique	Acide tribromoacétique	Acide bromochloroacétique	Acide bromodichloroacétique	Acide dibromochloroacétique
Acronyme	AMCA	ADCA	ATCA	AMBA	ADBA	ATBA	ABCA	ABDCA	ADBCA
Formule brute	C ₂ H ₃ ClO ₂	C ₂ H ₂ Cl ₂ O ₂	C ₂ HCl ₃ O ₂	C ₂ H ₃ BrO ₂	C ₂ H ₂ Br ₂ O ₂	C ₂ HBr ₃ O ₂	C ₂ H ₂ BrClO ₂	C ₂ HBrCl ₂ O ₂	C ₂ HBr ₂ ClO ₂
N°CAS	79-11-8	79-43-6	76-03-9	79-08-3	631-64-1	75-96-7	5589-96-8	71133-14-7	5278-95-5
Formule développée									
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	94,5	128,9	163,4	138,9	217,8	296,7	173,4	207,8	252,3
Point de fusion (°C)	189,3	194	195,5	208	232-234	245	210-212	235*	264*
Point d'ébullition (°C)	189,3	194	195,5	208	232-234	245	210-212	235*	264*
Densité	1,33	1,56	1,62	1,93			1,98	2,3*	2,7*
Tension de vapeur à 25°C mm Hg (NTP, 2018)	6.50x10 ⁻²	1,79x10 ^{-1*}	6.0x10 ⁻²	1,19x10 ⁻¹	2.3x10 ^{-2*}	2.8x10 ^{-4*}	1,4x10 ^{-1*}	3.6x10 ^{-2*}	5.2x10 ^{-3*}
Solubilité eau (g.L ⁻¹ à 25 °C) (NTP, 2018)	858	1000 (20°C)	44	94	2110	200	250	4,9	2,4

Avis de l'Anses
Saisine n° « 2021-SA-0015 »

Molécule	Acide monochloroacétique	Acide dichloroacétique	Acide trichloroacétique	Acide monobromoacétique	Acide Dibromoacétique	Acide tribromoacétique	Acide bromochloroacétique	Acide bromodichloroacétique	Acide dibromochloroacétique
pKa à 25 °C	2,97	1,41	0,66	2,96	1,39	0,03	1,40	0,05	0,04
Constante de Henry atm m ³ mol ⁻¹ à 25°C (Anses, 2020)	9,26x10 ⁻⁹	8,38x10 ⁻⁹	1,35x10 ⁻⁸	6,52x10 ⁻⁹	4,42x10 ⁻⁹	3,34x10 ⁻⁹	2,2x10 ⁻⁸	7,9x10 ^{-9*}	2,6x10 ⁻⁹
log K _{ow} (Anses, 2020)	0,22	0,92	1,33*	0,41	0,7*	1,71*	0,61*	1,53*	1,62*
log D à pH 7 (Lestremau, 2013)	-3,76	-3,21	-2,08	-3,19	-2,10				
log K _{oc} (Anses, 2020)	0,079*	0,278*	0,437*	0,079*	0,278*		1,9*		
DT50 (-CO ₂) à 15 °C (j) (Zhang et Minear, 2002)			2190			17		630	112
DT50 (-X) (années) (Lifongo, Bowden, et Brimblecombe, 2010)	15	68	46	2	12	0,28	6		

* données calculées

3.2. Formation des acides haloacétiques dans les filières de traitement d'eaux destinées à la consommation humaine

Les AHA sont généralement présents à l'état de traces dans les ressources en eau mais ils peuvent également être formés lors de la désinfection par le chlore. L'interdiction de la préoxydation chimique par le chlore (circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000²) a permis d'éviter la formation des AHA en tête de filière de traitement.

La maîtrise de la concentration en AHA dans les EDCH produites peut être obtenue par des procédés de traitement qui diminuent la concentration en matière organique et/ou l'absorbance spécifique (paramètre SUVA³) ainsi que par une optimisation de la chloration (mesure de la distribution des temps de séjour de l'eau dans les réservoirs de chloration, ajustement des doses de chlore lors d'une rechloration en réseau).

Les variations journalières de la concentration en carbone organique dissous (COD) et du paramètre SUVA des eaux brutes imposent une optimisation en temps réel des taux de traitement et en particulier des doses de coagulant. Une filière classique de production d'EDCH à partir d'eau de surface (préozonation-clarification-interozonation-filtration sur charbon actif-chloration) permet de diminuer le potentiel de formation d'AHA de l'ordre de 60 à 70 %. Dans le réseau de distribution, les concentrations en AHA et en THM augmentent généralement avec le temps de séjour de l'eau en raison de la présence de chlore libre en début de réseau ou en sortie des postes de rechloration. Contrairement aux THM, la concentration en AHA peut diminuer dans le réseau lorsque la concentration en chlore libre est faible (< 0,3 mg.L⁻¹) et si d'autres conditions sont favorables à leur dégradation par des micro-organismes (température de l'eau et/ou temps de séjour élevés).

3.3. Analyse des acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine

L'arrêté du 19 octobre 2017⁴ modifié fixe la limite de quantification pour les cinq AHA réglementés dans les EDCH à 4 µg.L⁻¹ par substance individuelle. Le dosage de ces AHA dans l'eau fait l'objet d'une méthode d'analyse normalisée NF EN ISO 23631 (2006). Les récents progrès technologiques permettent la mise en œuvre de filières analytiques plus simples avec notamment une injection directe en chromatographie ionique couplée à la spectrométrie de masse permettant d'atteindre une limite de quantification plus basse de l'ordre de 0,1 µg.L⁻¹. Des comparaisons inter-laboratoires sont désormais disponibles pour les neuf AHA de cette expertise.

Au 1^{er} mars 2023, parmi les laboratoires agréés⁵ pour le contrôle sanitaire des eaux, sept possèdent un agrément pour l'analyse de l'AMCA dans les EDCH, deux pour l'AMBA, l'ADBA, l'ADCA et l'ATCA, et un pour l'ABCA et l'ATBA ; aucun laboratoire n'est recensé pour l'ABDCA et l'ADBCA. Ce faible nombre de laboratoires agréés peut être expliqué par une intégration

² Circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000 relative aux produits de procédés de traitement des eaux destinées à la consommation humaine.

³ *Specific ultraviolet absorbance* ou absorbance spécifique aux ultraviolets (L.(mg COD)⁻¹.m⁻¹)

⁴ Arrêté du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux

⁵ <https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-laboratoires-agrees-pour-le-contrôle-sanitaire-des-eaux>

récente des AHA dans le contrôle sanitaire avec une mise en application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2026.

3.4. Évaluation des expositions aux acides haloacétiques par les eaux destinées à la consommation humaine

3.4.1. Concentrations en acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine en France.

■ Base du système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux)

Concernant les données SISE-EAUX relatives aux eaux traitées, l'AHA le plus fréquemment retrouvé est l'ATCA avec 41,0 % de résultats quantifiés suivi de l'ADBA, l'AMCA et enfin l'ABDCA avec respectivement 23,8 ; 14,7 et 14,3 % de résultats quantifiés. Parmi ces AHA, les concentrations mesurées les plus élevées concernent l'AMCA et l'ATCA et dépassent 20 µg.L⁻¹. L'ABDCA a été quantifié à une concentration pouvant aller jusqu'à 14,0 µg.L⁻¹. Cinq AHA (ADCA, ATBA, ABCA, AMBA, ADBCA) sont peu ou pas retrouvés dans les échantillons prélevés.

Les données disponibles sur les concentrations en AHA dans les EDCH issues de la base de données SISE-Eaux étant parcellaires et issues d'investigations menées au niveau local sans indication précise du contexte de réalisation de ces analyses, leur description a été complétée par les résultats de la campagne exploratoire menée par le LHN de l'Anses en 2016-2017 (Anses, 2020) dont les résultats sont présentés ci-après.

■ Campagne nationale exploratoire du laboratoire d'hydrologie de Nancy

Au cours de cette campagne, quatre AHA sur neuf (ATCA, ADBCA, ATBA, ABDCA) sont quantifiés dans les eaux brutes au moins une fois à des concentrations au-dessus d'une limite de quantification de 5 µg.L⁻¹ ⁶ ; l'ABDCA est l'AHA retrouvé le plus fréquemment. La plupart des échantillons positifs ont été retrouvés dans les eaux traitées d'origine superficielle : l'ADCA, l'ATCA et l'ABDCA y sont les plus fréquemment quantifiés avec des concentrations maximales pouvant aller respectivement jusqu'à 36,4 ; 38,9 et 27,2 µg.L⁻¹. Le dépassement de la limite de qualité de 60 µg.L⁻¹ pour la somme des cinq AHA de la directive européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine du 16 décembre 2020 n'est observé que dans trois échantillons d'eau traitée d'origine superficielle sur les 285 issus de points d'intérêt⁷.

Les concentrations en AHA les plus élevées sont relevées en présence de teneurs importantes en carbone organique total (COT) et THM4 (somme des 4 THM = TCM (chloroforme), bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane), en particulier lorsque les teneurs en COT sont supérieures à la référence de qualité de 2 mg.L⁻¹ ou lorsque les teneurs en THM4 sont supérieures à 20 µg.L⁻¹. Une corrélation positive est observée entre les espèces chlorées ou bromées de THM et d'AHA. Par ailleurs, la corrélation négative observée entre les espèces bromées et chlorées illustre l'impact de la présence d'ions bromure sur la spéciation des différents SPD.

⁶ Dans le cadre de cette campagne, la limite de quantification associée à l'analyse de chacun des AHA était de 5 µg.L⁻¹ et les incertitudes relatives élargies (k=2) de l'ordre de 20 %.

⁷ Point de prélèvement proposé par les ARS et retenu en fonction de la vulnérabilité des sites.

3.4.2. Données d'exposition aux acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine à l'étranger

Les données bibliographiques internationales concernant les concentrations de sous-produits de chloration dans les EDCH indiquent que l'ADCA, l'ATCA et le chloroforme (CHCl_3) sont très majoritaires (> 80 % des paramètres AHA5 et AHA9⁸ et THM totaux) dans les eaux contenant de faibles concentrations d'ions bromure (< 20-30 $\mu\text{g.L}^{-1}$). En revanche, dans le cas particulier d'eaux chargées en ions bromure (> 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$, biseaux salés, pollution par des mines de sel...), la chloration conduit principalement à la formation d'AHA bromés. Les concentrations des quatre AHA non réglementés (ABCA, ABDCA, ADBCA et ATBA) peuvent alors représenter une fraction importante (20 à 45 %) des AHA9.

3.4.3. Evaluation des sources d'exposition par voie orale autre que les EDCH

■ Exposition par les boissons et les aliments

Les AHA peuvent également être présents dans les boissons préparées avec de l'eau chlorée et dans les aliments qui ont été mis en contact avec de l'eau chlorée lors des opérations de lavage, désinfection, rinçage, blanchiment, cuisson et mise en conserve. Les concentrations les plus élevées en AHA sont retrouvées dans les boissons rafraîchissantes non alcoolisées qui contiennent les plus fortes proportions d'EDCH (concentration totale en AHA9 et en acide iodoacétique pouvant aller jusqu'à 73 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans une étude) et dans les boissons chaudes. L'ADCA et l'ATCA représentent les deux AHAs majoritaires. Compte tenu de leur faible stabilité thermique, les acides trihalogénés bromés (ABDCA, ACDBA et ATBA) éventuellement présents dans l'EDCH chlorée sont rapidement décomposés durant l'ébullition.

■ Exposition par les eaux de piscines

Les AHA, en particulier ADCA et ATCA, représentent une des familles principales de sous-produits de chloration dans les eaux de piscines publiques alimentées par des EDCH. Pour les piscines alimentées en eau de mer, les AHA bromés sont majoritaires. Les données bibliographiques montrent que les AHA sont présents dans une gamme très large de concentrations (en fonction du taux de renouvellement de l'eau dans les bassins et de la fréquentation) et à des niveaux de concentrations qui peuvent être très supérieurs à ceux présents dans les EDCH (jusqu'à 1437 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme des concentrations en AMCA, ADCA et ATCA dans des piscines couvertes). Par rapport à l'inhalation et l'absorption cutanée, l'ingestion représente la voie très majoritaire d'exposition aux AHA pour les baigneurs.

3.5. Synthèse des effets sur la santé

Les AHA étant présents dans les EDCH à faible concentration, seuls les effets observés sur la santé lors d'une exposition chronique aux AHA par voie orale ont été décrits.

3.5.1. Toxicocinétique

L'absorption, le mode de distribution (libre ou fixé aux protéines plasmatiques) et le métabolisme des AHA dépendent du nombre et du type d'halogènes substitués. Parmi les substances les plus étudiées, des variabilités inter-espèces ont été mises en lumière. Certains AHA, comme l'ADBA et l'ABCA, ont une biodisponibilité plus faible, ce qui est potentiellement lié à un effet de premier passage hépatique. La biotransformation hépatique des acides di- et

⁸ Somme des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA, AMBA, ADBA, ATBA, ABCA, ABDCA et ADBCA

trihaloacétiques fait intervenir la glutathion-S-transférase GSTZ1 (Figure 1). Or, ces substances sont capables d'inhiber cette enzyme perturbant leur propre métabolisme et entraînant l'accumulation de métabolites toxiques. La durée d'exposition est un élément-clé probable dans le devenir et la toxicité de ces substances. La biotransformation par déshalogénéation de certains acides trihaloacétiques conduit à des acides dihaloacétiques qui sont par la suite métabolisés à leur tour en glyoxylate. L'élimination de ces substances se fait pour la plupart par voie rénale et semble augmenter avec le nombre d'halogènes présents dans la structure. Les AHA dihalogénés sont très largement métabolisés avant leur élimination. En revanche, chez l'Homme comme chez l'animal, le métabolisme de l'ATCA est faible puisqu'il est presque entièrement éliminé sous forme inchangée dans les urines.

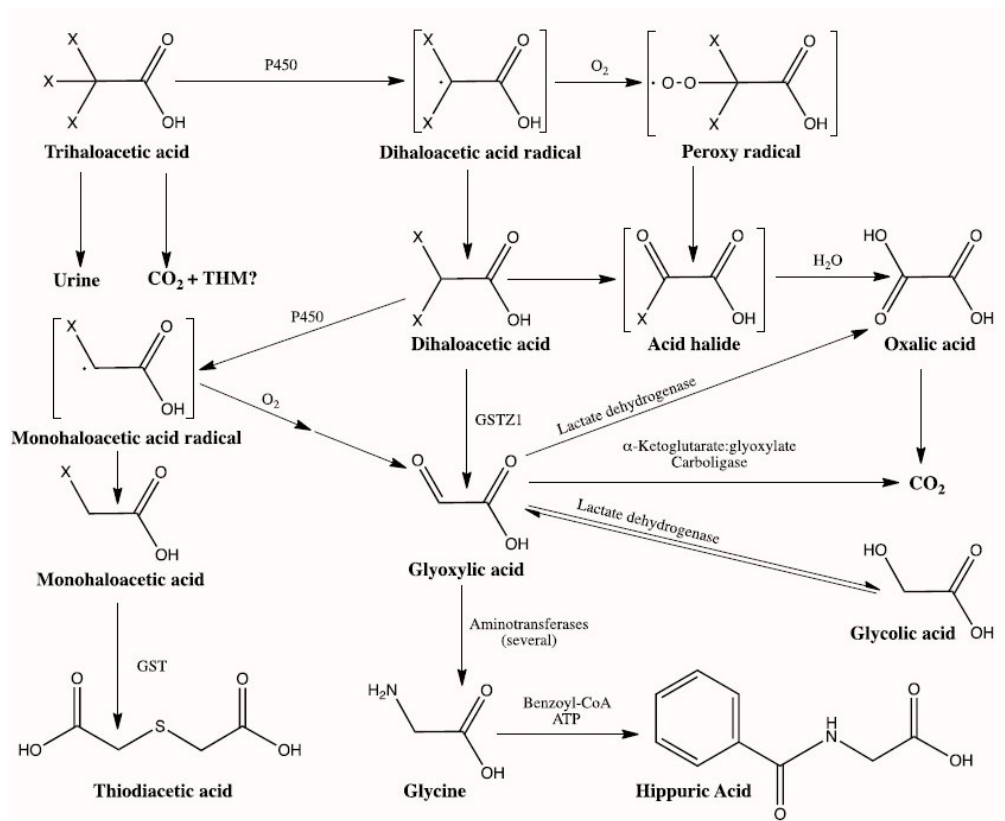


Figure 1 : Schéma des principales voies de métabolisation des acides di et trihaloacétiques (NTP, 2018)

3.5.2.Toxicité chronique

A ce jour, le jeu de données disponibles relatives à une exposition chronique par voie orale aux AHA est très variable d'une substance à l'autre.

Aucune donnée de toxicité chronique n'a pu être identifiée pour l'ATBA et l'ADBCA. Concernant l'AMBA, il est difficile de conclure quant aux effets survenus lors d'une exposition chronique par voie orale, la seule étude disponible ayant davantage été conçue pour estimer une dose toxique chez des animaux de rente. Pour l'ADBA, l'ABCA et l'ABDCA, les seules données disponibles sont issues de rapports élaborés par le *National Program Toxicology* (NTP), visant à évaluer à l'origine le niveau de preuve de l'activité cancérigène de chaque substance. Les AHA les plus étudiés sont l'ADCA et l'ATCA.

Après une exposition chronique par voie orale, des effets hépatiques sont observés (modification du poids du foie, nécrose et/ou modifications histopathologiques) pour la plupart des AHA (AMCA, ADCA, ATCA, ADBA, ABCA, ADBCA), et constituent le plus souvent les effets les plus sensibles. Cependant, dans les études disponibles pour l'ATCA, seuls les effets sur le foie étaient observés et analysés. Il ne peut donc être exclu que l'ATCA entraîne des effets sur d'autres organes.

D'autres effets ont pu également être observés : l'AMCA entraîne une diminution du poids corporel, des reins et de la rate. Une néphropathie a pu être observée après exposition à l'ADBA. L'ABDCA entraîne également des effets au niveau de la moelle osseuse (angiectasie et hyperplasie).

3.5.3. Génotoxicité

En général, les résultats de mutagénicité (mutations réverses, réponse SOS et induction de prophages) chez diverses souches de *Salmonella* Typhimurium et *Escherichia coli* sont majoritairement négatifs pour l'ATCA et généralement positifs pour l'AMBA, ADBA, ABCA, ABDCA et ADBCA. Chez l'AMCA, ADCA et ATBA, les résultats de ces tests peuvent se montrer faiblement positifs ou mixtes dans l'ensemble. L'activation métabolique ne renforce habituellement pas la mutagénicité voire parfois la diminue.

Les preuves les plus solides de génotoxicité sont plutôt apportées par des modèles mammaliens et concernent les ruptures de brins de l'ADN, les mutations géniques, l'apparition de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques. Pour ces types d'essais, ce sont là encore les molécules bromées qui montrent le plus clairement des effets.

3.5.4. Cancérogénicité

■ Chez l'Animal

Les preuves du potentiel cancérigène des AHA chez les animaux de laboratoire sont relativement solides. À l'exception de l'AMCA, tous les AHA pour lesquels des études de cancérogénicité sont disponibles induisent une augmentation significative de l'incidence de cancers :

- l'ADCA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris B6C3F1 des deux sexes et chez les rats Fischer 344 mâles ;
- l'ATCA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris B6C3F1 des deux sexes mais pas chez les rats Fischer 344 mâles (les rats femelles n'ont pas été testés) ;
- l'ADBA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles, des hépatoblastomes et des tumeurs pulmonaires chez les souris mâles. Chez les rats femelles, il induit des leucémies à cellules mononucléaires et chez les rats mâles, des mésothéliomes malins ;
- l'ABCA provoque des mésothéliomes malins et des adénomes du gros intestin chez les rats mâles, des fibroadénomes multiples de la glande mammaire chez les rats femelles, des hépatoblastomes chez les souris mâles et des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles ;
- l'ABDCA provoque des adénomes ou des carcinomes de la glande de Harder chez les souris mâles, des hépatoblastomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles. Chez les rats mâles Fischer 344/NTac, il induit des

mésothéliomes malins, des tumeurs épithéliales de la peau et des fibromes sous-cutané. Les rats femelles présentent des fibroadénomes et des carcinomes mammaires.

Des données mécanistiques, liées notamment à la génotoxicité de ces molécules, établissent la plausibilité biologique de la cancérogénicité pour l'homme de l'ADCA, l'ADBA, l'ABCA et l'ABDCA. Pour l'ATCA, les données actuelles observées chez la souris suggèrent l'implication d'un mécanisme par activation du PPAR α , voie non pertinente dans l'espèce humaine. Sur la base des données disponibles, le GT ERS EDCH considère que les preuves de la cancérogénicité de l'ATCA sont à l'heure actuelle non suffisamment étayées pour considérer les effets observés chez la souris comme pertinentes pour l'espèce humaine. Toutefois, la possibilité que l'ATCA puisse induire des effets indépendants de l'activation du PPAR α ne peut être entièrement exclue.

Pour l'AMBA, l'ATBA et l'ADBCA, aucune étude de cancérogénèse n'est actuellement disponible. En s'appuyant sur les résultats du NTP, les propriétés physico-chimiques, de données toxicocinétiques et biologiques qui démontrent la plausibilité de la cancérogénicité pour l'espèce humaine, le *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) indique que l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que :

- l'ADBCA soit cancérogène en se basant sur des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'ABCA ;
- l'ATBA soit cancérogène en se basant sur des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'ADBA.

■ Chez l'Homme

Seules quatre études épidémiologiques présentent des résultats sur les relations entre expositions chroniques aux AHA et le risque de cancer chez l'Homme. Ces quatre études étaient historico-prospectives menées sur les données d'une seule et même cohorte, la *Iowa Women's Health Study* (IWHS) qui a recruté en 1986 un total de 41 836 femmes ménopausées âgées de 55 à 69 ans dans l'État de l'Iowa aux USA. Dans cette cohorte, aucune association significative ou forme de relation dose-réponse n'a été mise en évidence entre le risque de cancer du rein ou de l'ovaire et l'exposition aux AHA, qu'ils soient considérés individuellement (ADCA, ATCA, ABCA) ou en une somme des concentrations de différentes substances.

En revanche, des associations positives ont été observées entre :

- l'exposition à l'ADCA, l'ATCA et à la somme d'AHA et le risque de cancer de l'endomètre avec une relation dose-réponse suggérant l'existence d'un effet pour des concentrations élevées supérieures aux P95 (18,6 ; 29,4 et 48,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement) pendant au moins 10 ans ;
- l'exposition longue durée (>30 ans) à une somme d'AHA supérieure à 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et le risque de cancer de l'endomètre ;
- l'exposition pendant au moins 10 ans à l'ATCA et à la somme d'AHA et le risque de cancer du rectum avec une relation dose-réponse suggérant l'existence d'un effet seuil ;
- l'exposition pendant au moins 10 ans à l'ABCA et le risque de cancer du côlon avec une relation dose-réponse monotone.

La force de l'association entre l'exposition à l'ATCA et le risque de cancer du rectum peut être qualifiée d'importante car le risque de développer ce type de cancer était augmenté de plus

de 90% chez les femmes exposées à des niveaux d'ATCA supérieurs à la médiane ($0,63 \mu\text{g.L}^{-1}$) comparées aux femmes avec un niveau d'ATCA inférieur au P25 ($0,25 \mu\text{g.L}^{-1}$). La force de l'association entre les expositions à l'ABCA ou à l'ATCA et le risque de cancer de l'endomètre est plus modérée. En effet, le risque de développer ce type de cancer était augmenté de 53 et 77% respectivement chez les femmes exposées à des niveaux d'ABCA et d'ATCA supérieurs aux P75 ($1,9$ et $1,7 \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement) lorsqu'elles étaient comparées à des femmes exposées à des niveaux inférieurs aux P25 (ND et $0,25 \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement). La force de l'association entre exposition à l'ABCA et risque de cancer du côlon semble être la plus faible parmi les relations observées, l'augmentation du risque de développer ce type de cancer étant de l'ordre de 26% chez les femmes exposées à des niveaux d'ABCA supérieurs au 75^{ème} centile lorsqu'elles sont comparées aux femmes exposées à des niveaux inférieurs au 25^{ème}.

Ces observations ont été faites pour des concentrations en AHA qui sont relativement faibles en comparaison de celles rapportées pour les autres réseaux de distribution reposant aussi majoritairement sur des eaux souterraines aux USA.

La question de la possibilité d'extrapoler les résultats de l'IWHS à d'autres populations reste entière. En premier lieu, il ne peut être exclu que la force et la forme des relations entre exposition aux AHA et risque de cancer du rein, de l'ovaire, de l'endomètre, du côlon ou du rectum soient différentes chez des sujets exposés à des gammes différentes de concentrations en AHA. Ensuite, la population de l'IWHS est composée uniquement de femmes ménopausées et n'est donc pas représentative de l'ensemble des individus de la population générale ayant un risque de développer un cancer sur un moyen terme.

Dans chacune des études, le risque de biais de confusion semble limité dans la mesure où les principaux facteurs de risque connus des différents types de cancer ont été pris en compte dans les analyses.

En revanche, la limite majeure et commune aux quatre études de l'IWHS est le risque de biais de classement dans l'estimation de l'exposition. Bien que les analyses n'aient été conduites que chez les sujets pour qui l'historique de l'exposition au domicile était connu et stable, les niveaux des AHA ont été reconstruits rétrospectivement à partir d'un nombre limité de mesures et de données sur le traitement et la désinfection de l'eau qui n'avaient pas été récoltées avec l'objectif initial d'estimer les niveaux des AHA. En outre, aucune information sur le volume d'eau du robinet consommée par les femmes à leur résidence et sur les autres sources d'exposition (fréquentation de piscines, douches, bains, consommation d'eau en dehors du domicile, etc...) n'est disponible. Le risque de biais de classement pour l'exposition est donc très important. Le risque est identique dans le groupe de femmes qui ne développeront pas de cancer et dans le groupe des femmes qui en développeront un (biais de classement non-différentiel) ; il est ainsi probable que l'effet des AHA sur le risque de cancer ait été sous-estimé.

Enfin, les SPD de l'eau sont fortement corrélés entre eux ce qui rend difficile la distinction des effets propres des différentes entités chimiques. Les études de l'IWHS n'ont pas cherché à traiter la question de ces corrélations et ne permettent pas de définir les toxicités individuelles des AHA et des THM.

En conclusion, les données épidémiologiques reposent sur une seule cohorte et sont accompagnées de limites méthodologiques importantes ; elles ne permettent donc pas actuellement de déterminer s'il existe une association entre l'exposition à long terme aux AHA et le risque de cancer chez l'Homme.

3.5.5. Effets sur la fertilité et le développement embryo-fœtal

■ Chez l'Animal

Peu d'effets des AHA sur la fertilité féminine sont rapportés dans la littérature, par manque d'études ou par une absence d'effet. Ainsi, aucune étude n'est disponible pour l'AMCA, l'ATCA, l'AMBA, l'ATBA, l'ABDCA et l'ADBCA. Les études publiées sur les effets de l'ADCA et l'ABCA ne mettent pas en évidence de perturbation de la fertilité féminine par ces AHA. Trois études réalisées avec l'ADBA indiquent une altération du cycle œstral pendant la durée de l'exposition.

Concernant la fertilité masculine, aucune étude n'est disponible pour l'ATBA, l'ABDCA et l'ADBCA. Pour l'AMCA, l'ATCA et l'AMBA, peu d'études sont disponibles. Les AHA les plus étudiés sont les dihalocétiques : l'ADCA, l'ADBA et l'ABCA. Les effets observés aux doses les plus faibles sont majoritairement des altérations histologiques des tubes séminifères avec une dégénérescence de l'épithélium germinal. L'ATCA conduit à une dégénérescence des tubes séminifères après exposition à une dose de $68 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Les autres AHA conduisent à une altération de la fertilité masculine à des doses plus faibles comprises entre 1,6 et $12,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ABCA>ADBA>AMBA>ADCA). Néanmoins, les différences de protocoles expérimentaux (espèces, doses étudiées, temps d'exposition) ne permettent pas de comparer les résultats des études de manière rigoureuse.

Les effets des AHA sur le développement embryo-fœtal ont été étudiés notamment pour l'AMCA, ADCA, l'ATCA, et l'ADBA. Une étude contenant de nombreux biais est disponible pour l'AMBA et seuls des résumés d'études sont disponibles concernant l'ATBA et l'ABCA. Aucune étude n'est retrouvée pour l'ABDCA et l'ADBCA. Les effets majeurs rapportés dans la littérature concernant l'ADCA et l'ATCA, sont des effets sur le poids et la taille des fœtus et des malformations cardiaques.

■ Chez l'Homme

A ce jour, la majorité des études épidémiologiques ciblant les effets sur la fertilité et le développement foeto-embryonnaire dans l'espèce humaine sont consacrées aux sous-produits de désinfection pris dans leur globalité ou spécifiquement aux THM ; l'exposition aux AHA n'est prise en compte que dans une minorité des études et les AHA considérés varient d'une étude à l'autre.

Dans les études s'intéressant aux effets des AHA sur la fertilité masculine dans l'espèce humaine, le mode de recrutement des hommes (dans des centres de consultation pour hypofertilité) et l'absence de précision sur d'autres facteurs explicatifs de cette hypofertilité (exposition professionnelle à des substances reprotoxiques, problèmes de fertilité chez la partenaire...) ne permettent pas de conclure formellement. Cependant, de récentes études utilisant l'ATCA urinaire comme biomarqueur d'exposition aux SPD (dont les AHA) évoquent leur rôle sur des biomarqueurs du stress oxydant, lui-même suspecté d'altérer la qualité du sperme chez l'Homme.

L'impact des AHA sur le développement foeto-embryonnaire est encore plus complexe à estimer, dans la mesure où les études reposent très souvent :

- sur des études épidémiologiques basées sur des méthodologies différentes (transversales, cas-témoins, cohorte) ;
- sur un niveau d'exposition non déterminé au niveau individuel mais calculé à partir des concentrations en AHA mesurées dans le réseau public de distribution d'eau dans la zone d'habitation des sujets potentiellement consommée par les femmes enceintes ;

- sur une mesure ponctuelle d'exposition aux concentrations en SPD totaux , et secondairement d'AHA, à des périodes différentes de la grossesse (au 1^{er} ou au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre), présents dans l'eau du réseau le plus souvent distribuée dans les zones d'habitations des participant(e)s ;
- et sur des effets très différents d'une étude à l'autre (retard de croissance intra-utérin, hypotrophie foétale, naissance prématurée, petit poids à la naissance, malformations congénitales et/ou mortalité) ; l'hétérogénéité de ces effets ne facilite pas les comparaisons entre études.

Que ce soit pour la fertilité et/ou le développement foeto-embryonnaire, quelques études mettent en évidence des associations avec les concentrations calculées en AHA dans l'eau distribuée par le réseau présent dans la zone d'habitation des sujets. Néanmoins, ces études ne sont pas suffisamment robustes pour pouvoir affirmer que l'exposition aux AHA *via* l'eau du robinet puisse avoir des impacts significatifs sur la fertilité et/ou le développement foeto-embryonnaire. De plus, il est impossible de relier spécifiquement les effets observés à un AHA spécifique, car ces études considèrent soit les AHA5, soit les AHA9.

Dans quelques études, l'ATCA urinaire est mentionné comme biomarqueur, mais il est alors plutôt considéré comme un biomarqueur d'exposition de l'ensemble des SPD ; à la vue des données disponibles, il est impossible de considérer l'ATCA urinaire comme un biomarqueur spécifique des AHA.

La détermination des niveaux d'exposition repose sur des données agrégées (et non individuelles), le plus souvent issues de données du contrôle sanitaire de l'EDCH distribuée dans les zones d'habitation des sujets inclus dans ces études épidémiologiques ; les biais de classification et d'attrition ne peuvent alors pas être exclus, et donc faussent les relations avec les effets sur la santé. De plus, très souvent, les effets sur la santé humaine sont rapportés à l'ensemble des SPD, et non à des substances chimiques spécifiques. Il est alors très difficile d'isoler le rôle spécifique des AHA sur la santé humaine.

3.6. Valeurs guides sanitaires (VGS) pour les eaux destinées à la consommation humaine pour les acides haloacétiques

Dans le cadre de cette expertise, des VGS EDCH ont été élaborées à partir de :

- VTR à seuil pour l'AMCA et l'ATCA et d'une valeur toxicologique indicative (VTi) à seuil pour l'AMBA ;
- VTR sans seuil pour l'ADCA, ADBA, ABCA et ABDCA

Aucune VGS n'a pu être proposée pour l'ATBA et l'ADBCA dans la mesure où aucune VTR n'a pu être sélectionnée ou construite sur la base des données disponibles.

Pour calculer ces valeurs, le GT ERS EDCH a suivi les recommandations du guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, rapport en cours de préparation)

Le tableau 1 reprend les valeurs toxicologiques de références retenues par le GT ERS EDCH et les VGS EDCH correspondantes.

► **Valeurs toxicologiques de référence (VTR) retenues par le GT ERS EDCH**

Le GT ERS EDCH a retenu :

- pour l'AMCA et l'ATCA, des VTR chroniques à seuil par voie orale de 10 et 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, respectivement ;
- pour l'AMBA, une VTR chronique à seuil par voie orale de 1,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Toutefois, compte tenu des incertitudes fortes relatives à la VTR de l'AMBA, le GT ERS EDCH a considéré cette valeur comme une VTi ;
- pour l'ADCA et l'ADBA, les VTR sans seuil par voie orale de 0,048 et 0,25 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$, respectivement.

S'agissant de l'ABCA et l'ABDCA, le GT a proposé les VTR sans seuil par voie orale de 0,16 et 0,25 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$, respectivement.

Concernant l'ATBA et l'ADBCA, à ce jour, aucune valeur toxicologique de référence n'a été proposée et en raison de l'absence de données disponibles, aucune VTR ne peut être calculée pour une exposition chronique par voie orale.

► **Elaboration des VGS EDCH à partir d'une valeur toxicologique de référence avec seuil de dose**

Afin de déterminer la part de la VTR allouée à l'exposition hydrique, et conformément au logigramme proposé par le guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*) un examen de la littérature a été mené visant à déterminer si les données disponibles permettent de préciser la valeur de la F_{eau} en utilisant la part attribuable à l'eau de boisson par rapport à l'ensemble des expositions par voie orale pour les AHA. Il n'existe à ce jour aucune donnée d'exposition alimentaire française permettant d'estimer la part de l'exposition aux AHA par l'eau de boisson face à l'exposition totale par voie orale. Sur la base des données bibliographiques disponibles, le GT ERS EDCH a retenu la valeur de 20% des VTR de l'AMCA, ATCA et AMBA allouée à l'exposition par l'eau de boisson.

Sur la base des VTR chroniques par voie orale indiquées et en retenant une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique de 20 % et une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière de 0,035 $\text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » proposent :

- Pour l'AMCA, une VGS EDCH de 57 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Pour l'ATCA, une VGS EDCH de 114 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Pour l'AMBA, une valeur guide indicative⁹ (VGi EDCH) dans l'EDCH de 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

⁹ A l'instar des VTi, une VGi EDCH peut être proposée, lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VGS EDCH ne sont pas remplies mais qu'une valeur sanitaire pour les EDCH est requise, dans un contexte d'exposition donné. Cette situation résulte de l'absence de VTR pour l'AMBA et de la nécessité de dériver une valeur sanitaire pour les EDCH à partir de la VTi.

► **Elaboration des VGS EDCH à partir d'une valeur toxicologique de référence sans seuil de dose**

Sur la base d'une VTR sans seuil par voie orale et d'une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière ($C_{PC-vie\ entière}$) de $0,035\text{ L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le GT ERS EDCH propose pour la population générale française :

- Pour un ERI¹⁰ de 10^{-5} :
 - Pour l'ADCA, une VGS EDCH de $6\ \mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ADBA, une VGS EDCH de $1\ \mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ABCA, une VGS EDCH de $2\ \mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ABDCA, une VGS EDCH de $1\ \mu\text{g.L}^{-1}$

- Pour un ERI de 10^{-6} :
 - Pour l'ADCA, une VGS EDCH de $0,6\ \mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ADBA, une VGS EDCH de $0,1\ \mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ABCA, une VGS EDCH de $0,2\ \mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ABDCA, une VGS EDCH de $0,1\ \mu\text{g.L}^{-1}$

L'exercice de comparaison des VGS EDCH avec les concentrations d'AHA mesurées dans les EDCH à l'échelle nationale n'a pu être effectué, les données de contamination des EDCH recueillies à ce jour étant trop parcellaires.

¹⁰ Excès de risque individuel

Tableau 2 : Synthèse des valeurs toxicologiques de références retenues ou construites pour chaque acide haloacétique et leur VGS EDCH correspondante

AHA considéré	AMCA	ADCA	ATCA	AMBA	ADBA	ATBA	ABCA	ABDCA	ADBCA
Type de VTR par voie orale pour une exposition chronique	A seuil	Sans seuil	A seuil	A seuil*	Sans seuil	Pas de VTR ni VGS EDCH disponible ou constructible	Sans seuil	Sans seuil	Pas de VTR ni VGS EDCH disponible ou constructible
Organisme	US EPA	US EPA	US EPA	OEHHA	OEHHA		Anses	Anses	
Année	2006	2003	2011	2022	2022		2023	2023	
Nom	Reference dose (RfD)	Cancer slope factor (CSF)	Reference dose (RfD)	Acceptable daily dose (ADD)	Cancer slope factor (CSF)		Excès de risque unitaire (ERU)	Excès de risque unitaire (ERU)	
Valeur	10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	0,048 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	0,25 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$		0,16 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	0,25 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	
VGS EDCH ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	57	6 pour un ERI de 10^{-5} 0,6 pour un ERI de 10^{-6}	114	10**	1 pour un ERI de 10^{-5} 0,1 pour un ERI de 10^{-6}	2 pour un ERI de 10^{-5} 0,2 pour un ERI de 10^{-6}	1 pour un ERI de 10^{-5} 0,1 pour un ERI de 10^{-6}		

*VTi ** VGi

4. RECOMMANDATIONS DU GT ERS EDCH ET DU CES EAUX

Le GT ERS EDCH et le CES Eaux rappellent que la limite de qualité $60 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme de cinq AHA vise à réduire les concentrations de ces sous-produits de la chloration dans l'EDCH sans compromettre l'efficacité de la désinfection. Pour cela, l'optimisation de la filière de traitement ou de la rechloration en réseau de distribution doit permettre d'atteindre les concentrations en AHA les plus faibles possibles dans l'EDCH. Ainsi, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » recommandent :

- de limiter la formation des sous-produits de chloration tout en garantissant la désinfection ;
- de respecter la circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000 qui fait mention d'une interdiction de chloration de l'eau brute en début de filière de traitement ;
- d'optimiser l'élimination des précurseurs d'AHA dans la filière de traitement en diminuant la teneur en matière organique résiduelle (COT) ou son aromaticité (SUVA) avant l'étape finale de chloration ;
- d'adapter la chloration en sortie de production et les rechlorations éventuelles au niveau des réseaux de distribution.

Concernant la mise en œuvre du contrôle sanitaire ainsi que de la surveillance exercée par la personne responsable de la production et distribution de l'eau (PRPDE) pour les AHA dans les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » recommandent :

- un élargissement de la liste des AHA recherchés, au-delà des cinq AHA réglementés, en particulier l'inclusion des quatre AHA bromés non réglementés (ABCA, ABDCA, ADBCA et ATBA) lorsque les THM prédominants dans les eaux traitées sont le chlorodibromométhane et le bromoforme (la formation de CHClBr_2 et CHBr_3 est un indicateur de la présence des quatre AHA bromés non réglementés) ;
- que les stratégies d'échantillonnage ne soient pas systématiquement calquées sur celles des THM et prennent en compte les possibles variations de concentrations en AHA selon les saisons ou le long de la filière de production et de distribution d'EDCH. L'échantillonnage doit permettre de refléter la diversité des situations rencontrées au sein d'un même réseau :
 - entre le point de mise en distribution et les points d'usage ;
 - entre les différents temps de séjour de l'eau et d'éventuelles rechlorations ;
 - entre les saisons ;
- la mise en œuvre des techniques analytiques permettant d'atteindre les limites de quantification les plus basses possibles avec un objectif d'un tiers de la VGS EDCH.

Le GT ERS EDCH et le CES Eaux recommandent que l'interprétation des résultats d'analyse ne se limite pas à la valeur de la somme des AHA5 réglementés et que les concentrations individuelles de chaque AHA soient prises en considération au regard des VGS EDCH proposées (Tableau 2).

Concernant l'acquisition de connaissances, le GT ERS EDCH et le CES Eaux recommandent :

- de mieux documenter les conditions de formation des AHA de la ressource jusqu'au point d'usage ;
- d'investiguer les effets chroniques d'une exposition par voie orale permettant la construction de VTR robuste pour l'AMBA, l'ATBA et l'ADBCA ;
- de conforter et compléter les données toxicologiques pour les AHA pour lesquels une VTR a été fixée ;
- de mettre en place des études épidémiologiques ciblant les effets des AHA contenus dans l'EDCH sur la santé, notamment orientées sur la reprotoxicité, avec une estimation précise des niveaux d'exposition aux AHA et autres SPD (THM, haloacétonitriles (HAN),...) au niveau individuel ;
- de documenter les niveaux de contamination pour les quatre AHA bromés non réglementés et les AHA iodés non recherchés lors de la campagne exploratoire du LHN pour lesquels aucune donnée n'est publiée pour les EDCH françaises ;
- de mieux documenter les teneurs en brome et en iode le cas échéant.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Les acides haloacétiques (AHA) présents dans les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) sont très majoritairement des sous-produits issus des étapes de désinfection mises en œuvre, en sortie de filière de traitement et en réseau de distribution de l'eau potable, pour maîtriser les risques microbiologiques. En effet, lors des étapes de désinfection par chloration des eaux, les AHA sont formés par les réactions du chlore avec la matière organique et, le cas échéant, des ions bromure ou iodure présents dans l'eau à traiter. Contrairement à d'autres substances chimiques surveillées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux, les AHA présents dans les ressources en eau en amont de la filière de traitement le sont généralement à l'état de traces. Leur présence résulte donc d'une nécessité de traitement pour maîtriser la qualité microbiologique de l'EDCH.

La nouvelle directive européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (EDCH) du 16 décembre 2020 a introduit une exigence de $60 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la concentration maximale cumulée de cinq acides haloacétiques (AHA5 : AMCA, ADCA, ATCA, AMBA et ADCA¹¹). Cette exigence a été transposée en tant que limite de qualité dans la réglementation nationale depuis décembre 2022 (arrêté du 11 janvier 2007 modifié) et est applicable en France depuis le 1^{er} janvier 2023.

Dans ce contexte, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS) d'une demande d'évaluation des risques sanitaires de ces cinq AHA, ainsi que de quatre autres AHA non réglementés (ATBA, ABCA, ADBCA, ABDCA¹²) dont la présence dans les EDCH avait été documentée, en particulier lors de la campagne d'analyse exploratoire réalisée sur la période 2016-2017 par le Laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN).

¹¹ Acides monochloroacétique, dichloroacétique, trichloroacétique, monobromoacétique et dibromoacétique.

¹² Acides tribromoacétique, bromochloroacétique, dibromochloroacétique et bromodichloroacétique.

L'Anses endosse la recommandation principale de l'expertise relative à l'optimisation de la filière de traitement ou de rechloration en réseau de distribution visant à limiter autant que possible la formation des sous-produits de chloration tout en garantissant la désinfection, et les déclinaisons opératoires formulées par les experts (respect de la circulaire du 28 mars 2000, élimination des précurseurs, adaptation de la chloration à différentes étapes). L'Agence souligne, à l'instar du guide de l'OMS (*Guidelines for drinking water quality*, 4^{ème} édition 2022, § 8.4.2), l'impératif de ne pas compromettre l'efficacité de la maîtrise des risques microbiologiques.

Compte tenu de l'origine de la présence des AHA, l'optimisation de la désinfection et de la production de sous-produits associés relève des prérogatives de la personne responsable de production / distribution de l'EDCH (visée aux articles L.1321-4 et R. 1321-23 du code de la santé publique (CSP)) et devrait, dans le cadre de la nouvelle directive, être documentée avec précision dans le plan de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE) prévu à l'article R.1321-22-1 du CSP. L'Agence considère en effet que les caractéristiques de chaque site (composition et charge de la ressource, types et successions de traitements, réseau de distribution...) doivent avoir été examinées pour statuer sur l'adéquation de la filière et définir une surveillance appropriée des AHA. A titre d'illustration, un des résultats de l'expertise est qu'une prédominance de chlorodibromométhane et de bromoforme dans les eaux traitées devrait conduire à mettre en œuvre une surveillance sur les AHA bromés, ce qui nécessite une connaissance appropriée de la ressource.

Concernant les composés bromés, l'Agence appuie la demande des experts de documenter davantage les conditions de formation des quatre AHA bromés non réglementés.

Dans cette expertise, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » ont retenu des valeurs toxicologiques pour la majorité des substances étudiées, dès lors que les données disponibles le permettaient. Ainsi, sur les neuf AHA étudiés, six valeurs toxicologiques de référence (VTR), dont quatre basées sur des effets cancérigènes sans seuil, et une valeur toxicologique indicative (VTi) ont été définies. Elles sont endossées par l'Agence et figurent dans le tableau 2 du chapitre 3 de cet avis.

L'Agence mentionne la nécessité d'investiguer les effets chroniques d'une exposition par voie orale permettant la construction de VTR robustes pour les deux AHA pour lesquels aucune VTR n'a pu être déterminée, et celui ayant conduit à la proposition d'une valeur indicative.

Sur la base des valeurs toxicologiques définies, et indépendamment de tout risque microbiologique, six valeurs guide sanitaires (VGS EDCH) et une valeur guide indicative (VGi EDCH) correspondantes ont été déterminées. Ces différentes valeurs figurent également dans le tableau 2.

Il en ressort que trois des cinq AHA réglementés ont des valeurs guides significativement inférieures à la limite de qualité fixée à 60 µg.L⁻¹ pour la concentration cumulée de ces cinq AHA. Aussi, l'Agence considère que l'interprétation des résultats d'analyse de la surveillance exercée par la personne responsable de la production et distribution de l'eau (PRPDE) devrait également s'intéresser aux concentrations individuelles des AHA. Cette surveillance – à l'aide de méthodes aux performances suffisantes - doit donc permettre à la PRPDE de s'assurer :

- du respect de la limite de qualité pour la somme AHA5 ;
- du suivi des valeurs atteintes individuellement, après le choix d'un excès de risque individuel (ERI) visé pour les valeurs sans seuil, en particulier pour les trois substances réglementées dont la valeur guide est significativement inférieure à 60 µg.L⁻¹ et en

incluant, lorsque pertinent, les AHA bromés disposant d'une valeur guide dans le tableau 2.

En cas de dépassements répétés et/ou s'inscrivant dans la durée de la limite de qualité et/ou des valeurs individuelles, l'Anses recommande que la PRPDE passe en revue et reconsidère les leviers d'actions pour optimiser plus avant sa filière de traitement et/ou de rechloration en réseau de distribution en vue de l'adapter, d'actualiser son PGSSE et d'en rendre compte à l'autorité compétente.

S'agissant du contrôle sanitaire, l'Agence recommande d'agir principalement par le moyen du PGSSE, le contrôle de la limite de qualité de $60 \mu\text{g.L}^{-1}$ qui constitue une contrainte d'optimisation du traitement de désinfection, et, si l'état de la ressource le nécessite par un suivi des composés bromés.

En l'état des données et connaissances disponibles, une évaluation des risques sanitaires associés à la présence de ces AHA dans les EDCH n'a pas pu être menée à son terme. Le motif premier en est l'absence de données de concentration dans les eaux en nombre suffisant mais, plus fondamentalement, lié au fait qu'une telle évaluation implique la prise en compte de différents scénarios, intégrant le ratio bénéfice/risque de l'étape de désinfection compte tenu de la coexistence d'un éventuel risque microbiologique et chimique.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

Acides haloacétiques, AHA, sous-produits de désinfection, SPD, eaux destinées à la consommation humaine, évaluation du risque sanitaire, valeur toxicologique de référence, VTR, valeur guide sanitaire

Haloacetic acids, HAA, disinfection by-products, DBP, drinking water, health risk assessment, toxicological reference value, TRV, health-based guidance value

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2023). Évaluation des risques sanitaires des acides haloacétiques dans l'eau destinée à la consommation humaine. (saisine 2021-SA-0015). Maisons-Alfort : Anses, 31 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH »

Président

M. Michel JOYEUX – Retraité (EPHE ; Eau de Paris) - Toxicologie, Évaluation quantitative des risques sanitaires, Méthode d'analyse des dangers, Chimie de l'eau, Produits et procédés de traitement des EDCH, Santé environnement

Membres

Mme Aurore COLLIN – Université Clermont Auvergne - Toxicologie, Évaluation quantitative des risques sanitaires liés à l'environnement, Valeurs toxicologiques de référence, Hépatotoxicité, Neurotoxicité, Génotoxicité

M. Fabrice DASSONVILLE – ARS PACA – Santé environnementale, Évaluation et gestion des risques sanitaires, Eaux destinées à la consommation humaine, Risques chimiques, Risques bactériologiques, SISE-Eaux

M. Joseph DE LAAT – Université de Poitiers – Chimie des eaux, Traitement des eaux, Oxydation chimique, Adsorption sur charbon actif, Désinfection et Photolyse UV, Procédés membranaires, Chimie réactionnelle

Mme Isabelle DUBLINEAU – IRSN – Uranium, Eaux de boisson, Contamination environnementale, Toxicité, Système digestif, Système rénal

Mme Laëtitia KNOCKAERT (*démission le 8 juin 2022*) – CHEM Collège des Hautes Études en Médecine (ODPC) – Toxicologie, Toxicité chronique, Cytochromes P450, Métabolisme, Xénobiotiques

Mme Barbara LE BOT – EHESP – Exposition, Santé publique, Environnement et santé, EDCH : Constituants et contamination de l'eau, analyses chimiques de polluants émergents, transfert et devenir dans l'environnement, filières de traitement EDCH, contrôle sanitaire des EDCH

Mme Marion MORTAMAIS – INSERM – Épidémiologie générale, Statistiques, Neurotoxicité

M. Christophe ROSIN – Anses – Chimie de l'eau, Développement et validation de méthodes d'analyse, Analyses chimiques des eaux, Éléments minéraux, Micropolluants minéraux et organiques, Prélèvements d'eau

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Université Clermont Auvergne – Santé environnementale, Eaux, Épidémiologie, Évaluation de risques sanitaires

Mme Camille SAVARY – Université d'Angers – Toxicologie cellulaire et moléculaire, Hépatotoxicité, Pesticides, Métabolites de pesticide, EDCH

RAPPORTEURS

Relecteurs pour le CES « Eaux »

Mme Anne TOGOLA – BRGM - Chimie analytique, Analyses, Polluants organiques, Polluants émergents, Métrologie, Transfert et devenir des contaminants, Eaux souterraines

Mme Sabine DENOOZ – Société Wallone des Eaux - Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), Filières de traitement, PGSSE

M. Damien MOULY – Santé Publique France - Risque infectieux, Water safety plan, Epidémiologie, Expologie, Surveillance, Alerte

Rapporteurs pour le CES VSR

M. François CLINARD (*démission le 13 mars 2023*) - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

M. Frédéric LIRUSSI (*démission le 13 mars 2023*) – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par les CES suivants :

CES « Eaux » – 2021-2023

Président

M. Gilles BORNERT – Service de santé des armées – Microbiologie des aliments, Gestion de crises

Vice-Présidents

M. Jean-François HUMBERT – INRAE, IEES Paris - Ecosystèmes aquatiques continentaux : écologie, écotoxicologie, Surveillance, Gestion durable, Micro-organismes : phytoplancton, bactéries et réseaux trophiques, Cyanobactéries

Mme Anne TOGOLA – BRGM - Chimie analytique, Analyses, Polluants organiques, Polluants émergents, Métrologie, Transfert et devenir des contaminants, Eaux souterraines

Membres

M. Jean BARON – Eau de Paris - Traitement (produits & procédés, filières), Matériaux en contact avec l'eau (MCDE)

M. Jean-Luc BOUDENNE – Université Aix-Marseille - Chimie analytique, Photochimie, Procédés de traitement piscine, Baignades, Sous-produits de désinfection

M. Nicolas CIMETIÈRE – Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Traitement de l'eau (EDCH et piscine), Chimie réactionnelle, Chimie analytique

- M. Bruno COULOMB – Université Aix-Marseille - Contamination des eaux environnementales, Sous-produits de désinfection, chimie analytique
- M. Christophe DAGOT – Université de Limoges - Assainissement, Procédés de traitement, Antibiorésistance, Economie circulaire
- Mme Sabine DENOOZ – Société Wallone des Eaux - Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), Filières de traitement, PGSSE
- Mme Isabelle DUBLINEAU – IRSN – Uranium, Eaux de boisson, Contamination environnementale, Toxicité, Système digestif, Système rénal
- M. Frédéric FEDER – CIRAD - Sols, Transfert, Réactivité, Contaminants trace, Méthodes d'échantillonnage, Reuse, Sol en zone tropicale
- M. Matthieu FOURNIER – Université Rouen-Normandie - Hydrogéologie, hydrologie, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement
- M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – OFB - Eau potable – assainissement (eaux usées, eaux pluviales, boues), Utilisation d'eaux non conventionnelles
- Mme Nathalie GARREC – CSTB - Eaux, Microbiologie, Pathogènes opportunistes (Legionella et Pseudomonas aeruginosa), Efficacité des biocides
- M. Johnny GASPERI - Université Gustave Eiffel (ex-IFSTTAR) - Chimie de l'environnement, Chimie analytique, Micropolluants, Microplastiques
- M. Julio GONÇALVÈS – CEREGE Aix en Provence - Hydrogéologie, Ressources en eaux, Transfert de contaminants dans les nappes, Modélisation, Recharge
- M. Jean-Louis GONZALEZ – Ifremer La Seyne sur Mer – Océanographie, Géochimie marine, Contaminants chimiques
- M. Olivier HORNER – EPF – Ecole d'Ingénieurs - Chimie de l'eau (corrosion, entartrage, méthodes d'analyse), Traitement des eaux (procédés traitement, réactions secondaires, sous-produits de désinfection), Réglementation dans le domaine de l'eau (en particulier TAR)
- M. Michel JOYEUX – Retraité de « Eau de Paris » - Toxicologie, Evaluation quantitative des risques sanitaires, Méthode d'analyse des dangers, Chimie de l'eau, Produits et procédés de traitement des EDCH, Santé environnement
- M. Jérôme LABANOWSKI - Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers - Biogéochimie des milieux aquatiques sous pressions anthropiques, Ecodynamique des contaminants, Dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement, Impact et efficacité des procédés de traitement des eaux, Biofilms et sédiments
- Mme Sophie LARDY-FONTAN – Directrice du laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) - Métrologie, Ultratrace, Environnement, Biogéochimie, Emergents
- Mme Françoise LUCAS - LEESU Université Paris-Est Créteil - Indicateurs de contamination fécale, Mycobactéries, Virus entériques, Ecosystèmes aquatiques, Eaux usées, Eaux pluviales, Eau en ville
- M. Christophe MECHOUK – Ville de Lausanne - Alimentation en eau potable, Maîtrise d'œuvre, Marchés publics (France, Suisse), Assainissement, Eaux pluviales, Exploitation, Pollution industrielle, Piscines
- M. Laurent MOULIN – Eau de Paris - Microbiologie, Virologie, Amibes, Microbiome, Méthode d'analyse

M. Damien MOULY – Santé Publique France - Risque infectieux, Water safety plan, Epidémiologie, Expologie, Surveillance, Alerte

Mme Fabienne PETIT – Université Rouen-Normandie - Environnement aquatique, Bactérie fécale, Antibiorésistance, Risque microbiologique, Ecologie microbienne

Mme Catherine QUIBLIER – Université Paris Diderot - Ecologie des milieux aquatiques, Microbiologie des milieux aquatiques, Cyanobactéries, Cyanotoxines, Surveillance

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – EHESP - Hydrogéologie, Hydrologie, Transfert des contaminants, Périmètres de protection de captage, Plans de gestion de la sécurité sanitaire de l'eau

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Université Clermont Auvergne – Santé environnementale, Eaux, Epidémiologie, Evaluation de risques sanitaires

Mme Michèle TREMBLAY – Direction de santé publique de Montréal - Santé au travail, Médecine du travail, Sécurité du travail, Santé publique

CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2021-2023)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

Mme Anne MAITRE (*démission le 13 mars 2023*) – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD (*démission le 13 mars 2023*) - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

M. Kevin HOGVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Frédéric LIRUSSI (*démission le 13 mars 2023*) – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine –Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M. Thomas CARTIER – Chargé de projets scientifiques et techniques – Unité d'Évaluation des risques liés à l'eau (UERE) – Anses

Mme Esther CHABOT – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'Évaluation des risques liés à l'eau (UERE) – Anses

Contribution scientifique

Mme Jade ASSOUPKA – Coordinatrice d'étude et d'appui scientifique – Unité méthodologie et études (UME) – Anses

Mme Morgane BACHELOT – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau (UERE) - Anses

Mme Aurélie MATHIEU – Coordinatrice d'expertise scientifique – de l'Unité d'Evaluation des Valeurs de référence et des Risques des Substances Chimiques (UEVRRiSC) – Anses

Mme Eléonore NEY – Cheffe de l'unité d'Évaluation des risques liés à l'eau (UERE) – Anses

Mme Sonia POISSON – Chargée de projet scientifique et technique – Unité méthodologie et études (UME) – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projets – Unité d'Evaluation des Valeurs de référence et des Risques des Substances Chimiques (UEVRRiSC) – Anses

Secrétariat administratif

Mme Françoise LOURENCO – Anses

Mme Virginie SADE – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Barcelona Institute for Global Health (IS Global)

Mme Cristina VILLANUEVA – Professeure associée à l'Institute For Global Health – Barcelone
- Épidémiologiste spécialiste des sous-produits de désinfection

ANNEXE 2

Lettre de saisine :

2021-SA-0015



Direction générale de
la santé

SOUS-DIRECTION PREVENTION DES RISQUES LIÉS
A L'ENVIRONNEMENT ET A L'ALIMENTATION
BUREAU QUALITE DES EAUX
Affaire suivie par : Nathalie Franques
Tél. : 01.40.56.69.18
Mél. : nathalie.franques@sante.gouv.fr

Paris, le 23 DEC. 2020

Nos réf. : D.20-025847
Vos réf. : N° 300

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence
nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail (ANSES)

Direction Evaluation des Risques (D.E.R.) - UERE

Objet : Demande d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine

N/Réf. : DGS EA4 N° 200005 (numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance)

Les acides haloacétiques (AHA) sont des sous-produits de désinfection issus de réactions chimiques entre le chlore et la matière organique, ainsi que les ions bromures présents dans l'eau. De nombreux facteurs peuvent impacter la formation des acides haloacétiques (qualité de l'eau à la ressource, réaction dans la filière de traitement, évolution en réseau de distribution). Ils peuvent également être produits à des fins industrielles (réactifs intermédiaires dans la synthèse de différentes substances chimiques, dans l'industrie du textile ou du plastique, conservateurs alimentaires ou pesticide).

A ce jour, les AHA ne font pas partie des paramètres couverts par la réglementation nationale pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH). Cependant, la future directive européenne relative à la qualité des EDCH (en cours de publication) introduit une limite de qualité fixée à 60 µg/L, qui n'est pas basée sur des critères sanitaires, pour la somme des 5 AHA suivants : acide chloroacétique (MCAA), acide dichloroacétique (DCAA), acide trichloroacétique (TCAA), acide bromoacétique (MBAA) et acide dibromoacétique (DBAA). Les EDCH devront être conformes à cette limite de qualité dans un délai de 5 ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la nouvelle directive européenne.

La DGS a confié au laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses la réalisation d'une campagne nationale exploratoire dans les eaux brutes et les eaux distribuées au robinet du consommateur portant notamment sur l'analyse de 9 AHA. Cette campagne, qui s'est tenue sur la période 2016-2017, a mis en évidence que parmi les 5 AHA qui feront l'objet d'une réglementation, deux AHA semblent être majoritaires (DCAA et TCAA) et deux AHA n'ont jamais été quantifiés (MBAA et MCAA). En revanche, deux AHA non couverts par la réglementation européenne (acide bromodichloroacétique BDCAA et acide chlorodibromoacétique CDBAA) ont été fréquemment quantifiés dans les eaux traitées. De plus, une corrélation entre la concentration dans l'eau traitée en AHA et les concentrations dans l'eau traitée en carbone organique total et trihalométhanes a été observée.

En outre, dans le cadre de la campagne nationale exploratoire de mesure des micropolluants organiques et minéraux dans les eaux conditionnées, réalisée par le LHN entre 2013 et 2015, la présence d'AHA a été mise en évidence dans deux eaux de source (ES) en bonbonnes et dans une

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux. Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-cpqi@sante.gouv.fr ou par voie postale. Pour en savoir plus : <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/actualites/donnees-personnelles-et-cookies>

eau rendue potable par traitement (ERPT). Cette présence pourrait être liée à un mauvais rinçage suite au nettoyage et à la désinfection des bonbonnes pour les ES et à une étape de désinfection pour l'ERPT.

Dans ce contexte, je vous demande de bien vouloir réaliser une évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'AHA dans les EDCH, en tenant particulièrement compte des 2 AHA qui ne seront pas couverts par la réglementation européenne (BDCAA et CDBAA).

A toutes fins utiles, les éventuels résultats du suivi de la qualité de l'eau brute et de l'EDCH vis-à-vis des AHA disponibles dans la base de données « SISE-Eaux d'alimentation » seront transmis par courriel à l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau.

Le dossier est enregistré par mes services sous le numéro DGS/EA4 N° 200005 et intitulé comme suit :

DEMANDE D'EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIES A LA PRESENCE D'ACIDES HALOACETIQUES DANS LES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE

Cette expertise entre dans le programme de travail 2021 de l'Anses.

Je vous remercie de bien vouloir me transmettre votre proposition de contrat d'expertise comprenant notamment les modalités de traitement et de restitution des travaux, dont le rendu final est attendu pour le mois de décembre 2021.

Jérôme SALOMON



**Évaluation des risques sanitaires des acides
haloacétiques dans l'eau destinée à la
consommation humaine**

Saisine « 2021-SA-0015 »

**RAPPORT
d'expertise collective**

CES « Eaux »

**Groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires liés aux paramètres
physico-chimiques de l'eau destinée à la consommation humaine »
GT « ERS EDCH »**

Novembre 2023

Citation suggérée

Anses. (2023). Évaluation des risques sanitaires des acides haloacétiques dans l'eau destinée à la consommation humaine. (saisine 2021-SA-0015). Maisons-Alfort : Anses, 315 p.

Mots clés

Acides haloacétiques, AHA, sous-produits de désinfection, SPD, eaux destinées à la consommation humaine, évaluation du risque sanitaire, valeur toxicologique de référence, VTR, valeur guide sanitaire.

Haloacetic acids, HAA, disinfection by-products, DBP, drinking water, health risk assessment, toxicological reference value, TRV, health-based guidance value.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH »

Président

M. Michel JOYEUX – Retraité (EPHE ; Eau de Paris) - Toxicologie, Évaluation quantitative des risques sanitaires, Méthode d'analyse des dangers, Chimie de l'eau, Produits et procédés de traitement des EDCH, Santé environnement

Membres

Mme Aurore COLLIN – Université Clermont Auvergne - Toxicologie, Évaluation quantitative des risques sanitaires liés à l'environnement, Valeurs toxicologiques de référence, Hépatotoxicité, Neurotoxicité, Génotoxicité

M. Fabrice DASSONVILLE – ARS PACA – Santé environnementale, Évaluation et gestion des risques sanitaires, Eaux destinées à la consommation humaine, Risques chimiques, Risques bactériologiques, SISE-Eaux

M. Joseph DE LAAT – Université de Poitiers – Chimie des eaux, Traitement des eaux, Oxydation chimique, Adsorption sur charbon actif, Désinfection et Photolyse UV, Procédés membranaires, Chimie réactionnelle

Mme Isabelle DUBLINEAU – IRSN – Uranium, Eaux de boisson, Contamination environnementale, Toxicité, Système digestif, Système rénal

Mme Laëtitia KNOCKAERT (*démission le 8 juin 2022*) – CHEM Collège des Hautes Études en Médecine (ODPC) – Toxicologie, Toxicité chronique, Cytochromes P450, Métabolisme, Xénobiotiques

Mme Barbara LE BOT – EHESP – Exposition, Santé publique, Environnement et santé, EDCH : Constituants et contamination de l'eau, analyses chimiques de polluants émergents, transfert et devenir dans l'environnement, filières de traitement EDCH, contrôle sanitaire des EDCH

Mme Marion MORTAMAIS – INSERM – Épidémiologie générale, Statistiques, Neurotoxicité

M. Christophe ROSIN – Anses – Chimie de l'eau, Développement et validation de méthodes d'analyse, Analyses chimiques des eaux, Éléments minéraux, Micropolluants minéraux et organiques, Prélèvements d'eau

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Université Clermont Auvergne – Santé environnementale, Eaux, Épidémiologie, Évaluation de risques sanitaires

Mme Camille SAVARY – Université d'Angers – Toxicologie cellulaire et moléculaire, Hépatotoxicité, Pesticides, Métabolites de pesticide, EDCH

RAPPORTEURS

Relecteurs pour le CES « Eaux »

Mme Anne TOGOLA – BRGM - Chimie analytique, Analyses, Polluants organiques, Polluants émergents, Métrologie, Transfert et devenir des contaminants, Eaux souterraines

Mme Sabine DENOOZ – Société Wallone des Eaux - Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), Filières de traitement, PGSSE

M. Damien MOULY – Santé Publique France - Risque infectieux, Water safety plan, Epidémiologie, Expologie, Surveillance, Alerte

Rapporteurs pour le CES VSR

M. François CLINARD (*démission le 13 mars 2023*) - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

M. Frédéric LIRUSSI (*démission le 13 mars 2023*) – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par les CES suivants :

CES « Eaux » – 2021-2023

Président

M. Gilles BORNERT – Service de santé des armées – Microbiologie des aliments, Gestion de crises

Vice-Présidents

M. Jean-François HUMBERT – INRAE, IEES Paris - Ecosystèmes aquatiques continentaux : écologie, écotoxicologie, Surveillance, Gestion durable, Micro-organismes : phytoplancton, bactéries et réseaux trophiques, Cyanobactéries

Mme Anne TOGOLA – BRGM - Chimie analytique, Analyses, Polluants organiques, Polluants émergents, Métrologie, Transfert et devenir des contaminants, Eaux souterraines

Membres

M. Jean BARON – Eau de Paris - Traitement (produits & procédés, filières), Matériaux en contact avec l'eau (MCDE)

M. Jean-Luc BOUDENNE – Université Aix-Marseille - Chimie analytique, Photochimie, Procédés de traitement piscine, Baignades, Sous-produits de désinfection

M. Nicolas CIMETIÈRE – Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes - Traitement de l'eau (EDCH et piscine), Chimie réactionnelle, Chimie analytique

- M. Bruno COULOMB – Université Aix-Marseille - Contamination des eaux environnementales, Sous-produits de désinfection, chimie analytique
- M. Christophe DAGOT – Université de Limoges - Assainissement, Procédés de traitement, Antibiorésistance, Economie circulaire
- Mme Sabine DENOOZ – Société Wallone des Eaux - Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), Filières de traitement, PGSSE
- Mme Isabelle DUBLINEAU – IRSN – Uranium, Eaux de boisson, Contamination environnementale, Toxicité, Système digestif, Système rénal
- M. Frédéric FEDER – CIRAD - Sols, Transfert, Réactivité, Contaminants trace, Méthodes d'échantillonnage, Reuse, Sol en zone tropicale
- M. Matthieu FOURNIER – Université Rouen-Normandie - Hydrogéologie, hydrologie, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement
- M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – OFB - Eau potable – assainissement (eaux usées, eaux pluviales, boues), Utilisation d'eaux non conventionnelles
- Mme Nathalie GARREC – CSTB - Eaux, Microbiologie, Pathogènes opportunistes (*Legionella* et *Pseudomonas aeruginosa*), Efficacité des biocides
- M. Johnny GASPERI - Université Gustave Eiffel (ex-IFSTTAR) - Chimie de l'environnement, Chimie analytique, Micropolluants, Microplastiques
- M. Julio GONÇALVÈS – CEREGE Aix en Provence - Hydrogéologie, Ressources en eaux, Transfert de contaminants dans les nappes, Modélisation, Recharge
- M. Jean-Louis GONZALEZ – Ifremer La Seyne sur Mer – Océanographie, Géochimie marine, Contaminants chimiques
- M. Olivier HORNER – EPF – Ecole d'Ingénieurs - Chimie de l'eau (corrosion, entartrage, méthodes d'analyse), Traitement des eaux (procédés traitement, réactions secondaires, sous-produits de désinfection), Réglementation dans le domaine de l'eau (en particulier TAR)
- M. Michel JOYEUX – Retraité de « Eau de Paris » - Toxicologie, Evaluation quantitative des risques sanitaires, Méthode d'analyse des dangers, Chimie de l'eau, Produits et procédés de traitement des EDCH, Santé environnement
- M. Jérôme LABANOWSKI - Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers - Biogéochimie des milieux aquatiques sous pressions anthropiques, Ecodynamique des contaminants, Dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement, Impact et efficacité des procédés de traitement des eaux, Biofilms et sédiments
- Mme Sophie LARDY-FONTAN – Directrice du laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) - Métrologie, Ultratrace, Environnement, Biogéochimie, Emergents
- Mme Françoise LUCAS - LEESU Université Paris-Est Créteil - Indicateurs de contamination fécale, Mycobactéries, Virus entériques, Ecosystèmes aquatiques, Eaux usées, Eaux pluviales, Eau en ville
- M. Christophe MECHOUK – Ville de Lausanne - Alimentation en eau potable, Maîtrise d'œuvre, Marchés publics (France, Suisse), Assainissement, Eaux pluviales, Exploitation, Pollution industrielle, Piscines
- M. Laurent MOULIN – Eau de Paris - Microbiologie, Virologie, Amibes, Microbiome, Méthode d'analyse
- M. Damien MOULY – Santé Publique France - Risque infectieux, Water safety plan, Epidémiologie, Expologie, Surveillance, Alerte

Mme Fabienne PETIT – Université Rouen-Normandie - Environnement aquatique, Bactérie fécale, Antibiorésistance, Risque microbiologique, Ecologie microbienne

Mme Catherine QUIBLIER – Université Paris Diderot - Ecologie des milieux aquatiques, Microbiologie des milieux aquatiques, Cyanobactéries, Cyanotoxines, Surveillance

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – EHESP - Hydrogéologie, Hydrologie, Transfert des contaminants, Périmètres de protection de captage, Plans de gestion de la sécurité sanitaire de l'eau

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT - Université Clermont Auvergne – Santé environnementale, Eaux, Epidémiologie, Evaluation de risques sanitaires

Mme Michèle TREMBLAY – Direction de santé publique de Montréal - Santé au travail, Médecine du travail, Sécurité du travail, Santé publique

CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2021-2023)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

Mme Anne MAITRE (*démission le 13 mars 2023*) – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Membres

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : Toxicologie générale, Neurotoxicologie, Écotoxicologie, chimie analytique, évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, VTR, évaluation des risques sanitaires

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

M. François CLINARD (*démission le 13 mars 2023*) - Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : Pharmacien toxicologue, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé - École de santé publique, Université de Montréal - Département de santé environnementale et santé au travail. – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris - Compétences : Toxicologie médicale, santé au travail, santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine du travail, toxicologie professionnelle et environnementale

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : Toxicologie, génotoxicité, hépatotoxicité, toxicologie *in vitro*

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

M. Frédéric LIRUSSI (*démission le 13 mars 2023*) – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : Épidémiologie, Perturbateurs Endocriniens, Pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : Médecine du travail, toxicologie médicale, IBE

M. Benoît OURY – Responsable d'études à l'INRS – Compétences : Métrologie atmosphérique, Air des lieux de travail, évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine –Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants Environnementaux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Physiologie animale, électrophysiologie, biologie cellulaire, cardiotoxicité

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : Toxicologie, reprotoxicité, pharmacologie, toxicologie analytique

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

M. Thomas CARTIER – Chargé de projets scientifiques et techniques – Unité d'Évaluation des risques liés à l'eau (UERE) – Anses

Mme Esther CHABOT – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'Évaluation des risques liés à l'eau (UERE) – Anses

Contribution scientifique

Mme Jade ASSOUPKA – Coordinatrice d'étude et d'appui scientifique – Unité méthodologie et études (UME) – Anses

Mme Morgane BACHELOT – Coordinatrice d'expertise scientifique – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau (UERE) - Anses

Mme Aurélie MATHIEU – Coordinatrice d'expertise scientifique – de l'Unité d'Evaluation des Valeurs de référence et des Risques des Substances Chimiques (UEVRRiSC) – Anses

Mme Eléonore NEY – Cheffe de l'unité d'Évaluation des risques liés à l'eau (UERE) – Anses

Mme Sonia POISSON – Chargée de projet scientifique et technique – Unité méthodologie et études (UME) – Anses

M. François POUZAUD – Chef de projets – Unité d'Evaluation des Valeurs de référence et des Risques des Substances Chimiques (UEVRRiSC) – Anses

Secrétariat administratif

Mme Françoise LOURENCO – Anses

Mme Virginie SADE – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal)

Mme Cristina VILLANUEVA – Professeure associée à l'Institute For Global Health – Barcelone
- Épidémiologiste spécialiste des sous-produits de désinfection

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	12
Liste des tableaux	16
Liste des figures	20
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	21
1.1 Contexte et objet de la saisine	21
1.2 Modalités de traitement : méthodes, moyens mis en œuvre et organisation	22
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts	23
2 Identification et propriétés physico-chimiques des acides haloacétiques	24
3 Origine et devenir des acides haloacétiques	27
3.1 Origine	27
3.2 Devenir dans l'environnement.....	28
3.3 Réactions conduisant à la formation des acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine.....	28
3.4 Élimination des acides haloacétiques par les unités de production d'eaux destinées à la consommation humaine.....	31
3.5 Optimisation des étapes de production d'eaux destinées à la consommation humaine afin de limiter les teneurs en acides haloacétiques	33
3.6 Évolution des acides haloacétiques dans le réseau de distribution	37
3.7 Conclusion.....	37
4 Méthodes d'analyses des acides haloacétiques	39
4.1 Principes analytiques et performances	39
4.2 Conservation et prétraitement des échantillons	39
4.3 Difficultés analytiques et interférences	40
4.4 Conclusion.....	40
5 Évaluation des expositions aux acides haloacétiques par les eaux destinées à la consommation humaine	41
5.1 Concentrations en acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine	41
5.2 Evaluation des sources d'exposition par voie orale autre que les eaux destinées à la consommation humaine	47
6 Synthèse des effets sur la santé	54
6.1 Données toxicologiques chez l'animal	54
6.2 Données épidémiologiques chez l'Homme	143
7 Recueil des valeurs toxicologiques de référence des acides haloacétiques pour une exposition chronique par voie orale	178
7.1 Acide monochloroacétique.....	178

7.2	Acide dichloroacétique.....	180
7.3	Acide trichloroacétique.....	183
7.4	Acide monobromoacétique	187
7.5	Acide dibromoacétique	189
7.6	Acide tribromoacétique.....	191
7.7	Acide bromochloroacétique	191
7.8	Acide bromodichloroacétique.....	193
7.9	Acide dibromochloroacétique.....	195
8	Valeurs guides pour les acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine publiées par des organismes d'évaluation des risques sanitaires	196
8.1	Acide monochloroacétique.....	196
8.2	Acide dichloroacétique.....	198
8.3	Acide trichloroacétique.....	201
8.4	Acide monobromoacétique	202
8.5	Acide dibromoacétique	203
8.6	Acide tribromochloroactique.....	204
8.7	Acide bromochloroacétique	204
8.8	Acide bromodichloroacétique.....	204
8.9	Acide dibromochloroacétique.....	204
9	Construction des valeurs guides sanitaires pour les acides haloacétiques pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH).....	205
9.1	Élaboration d'une valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR avec seuil de dose.....	205
9.2	Élaboration d'une valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR sans seuil de dose.....	206
10	Conclusions et recommandations du groupe de travail.....	208
10.1	Conclusions	208
10.2	Recommandations du GT	219
11	Bibliographie.....	221
11.1	Publications	221
11.2	Normes.....	257
11.3	Législation et réglementation	257
	Annexe 1 : Lettre de saisine	259
	Annexe 2 : Caractéristiques détaillées de l'extraction réalisée à partir des données de la base SISE-Eaux et traitement appliqué à ces données	261
	Annexe 3 : Synthèse des données disponibles sur la toxicocinétique des acides haloacétiques	263

Annexe 4 : Stratégie de recherche des études épidémiologiques sur la cancérogénicité des acides haloacétiques chez l'Homme.....	265
Annexe 5 : Tableaux de synthèse des études épidémiologiques portant sur les effets des acides haloacétiques sur la fertilité et le développement embryo-fœtal (OEHHA, 2022).....	267
Annexe 6 : Impacts de l'exposition aux acides haloacétiques présents dans l'eau destinée à la consommation humaine sur la fertilité humaine et le développement embryo-fœtal – Etudes épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022.....	278
Annexe 7 : Proposition de VTR cancérogène par voie orale pour l'ABCA.....	290
1. Choix de l'effet critique et de l'hypothèse de construction	290
2. Recueil et analyse des valeurs toxicologiques de référence existantes	291
3. Calcul de la VTR sans seuil par voie orale.....	293
4. Modélisation des données	297
Annexe 8 : Proposition de VTR cancérogène par voie orale pour l'ABDCA.....	303
1. Choix de l'effet critique et de l'hypothèse de construction	303
2. Recueil et analyse des valeurs toxicologiques de référence existantes	304
3. Calcul de la VTR sans seuil par voie orale.....	306
4. Modélisation des données	310

Sigles et abréviations

ABCA	:	Acide bromochloroacétique
ABDCA	:	Acide bromodichloroacétique
ADBA	:	Acide dibromoacétique
ADBCA	:	Acide dibromochloroacétique
ADCA	:	Acide dichloroacétique
ADD	:	Acceptable daily dose
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
AEL	:	Acceptable Exposure Level
AHA	:	Acide haloacétique
AHA3	:	Somme des concentrations en AMCA, ADCA et ATCA
AHA5	:	Somme des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA, AMBA et ADBA
AHA6	:	Somme des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA, AMBA, ADBA et ATBA
AHA9	:	Somme des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA, AMBA, ADBA, ATBA, ABCA, ABDCA et ADBCA
ALAT	:	Alanine-Amino-Transférerase
AMBA	:	Acide monobromoacétique
AMCA	:	Acide monochloroacétique
AMIA	:	Acide monoiodoacétique
AOX	:	Composés organohalogénés adsorbables sur charbon actif (concentration exprimée en μg équivalent $\text{Cl}^- \cdot \text{L}^{-1}$)
ARN	:	Acide ribonucléique
ARNm	:	Acide ribonucléique messager
ARS	:	Agence régionale de santé
ATBA	:	Acide tribromoacétique
ATCA	:	Acide trichloroacétique
ATP	:	Adénosine triphosphate
BDCM	:	Bromodichlorométhane
BMD	:	Benchmark dose
BMDL	:	Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
BMDU	:	Limite supérieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose
CAP	:	Charbon actif en poudre
CAG	:	Charbon actif en grains
CDK	:	Kinase dépendante des cyclines (Cyclin-dependent kinase)
CEBS	:	Chemical Effects in Biological Systems

CES	:	Comité d'experts spécialisé
CIRC	:	Centre international de recherche sur le cancer
COD	:	Carbone organique dissous
CODB	:	Carbone organique dissous biodégradable
COT	:	Carbone organique total
CSF	:	Cancer slope factor
CSP	:	Code de la santé publique
CTC	:	Committee on toxicity of chemicals
Cyp	:	Cytochrome
DBCM	:	Dibromochlorométhane
DEHP	:	Phtalate de di(2-éthylhexyl)
DGS	:	Direction générale de la santé.
di-AHA	:	Acide dihaloacétique
DJT	:	Dose journalière Tolérable
DN	:	Développement neuropsychologique
DROM	:	Départements et régions d'outre-mer
ECB	:	European Chemical Bureau
EDCH	:	Eaux destinées à la consommation humaine
ERI	:	Excès de risque individuel
ERU	:	Excès de risque unitaire
FAC	:	Filtre à charbon actif
FE	:	Femme enceinte
FI	:	Facteur d'incertitude
FP	:	Fente palatine
GAPDH	:	Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
GST	:	Glutathion S-transférase
GV	:	Guideline value
HAN	:	Haloacétonitriles
HPC	:	Health-Protective Concentration
HR	:	Hazard ratio
IFN γ	:	Interféron gamma
IL-2	:	Interleukine 2
ILSI	:	Institut international des sciences de la vie (International Life Sciences Institute)
LOAEL	:	Dose la plus faible pour laquelle un effet toxique est observé (Lowest Observed Adverse Effect Level)

MCCF	:	Malformations congénitales craniofaciales
MCLG	:	Maximum contaminant level goal
MCMS	:	Malformations congénitales musculosquelettiques
MES	:	Matières en suspension
miARM	:	microARN
MOA	:	Mode d'action
MON	:	Matière Organique Naturelle
NHMRC	:	National Health and Medical Research Council
NOAEL	:	Dose la plus élevée à laquelle aucun effet toxique n'est observé (Non observed adverse effect level)
NRC	:	National Research Council
NrF2	:	Facteur de transcription NrF2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2) [NFE2L2 ou HEBP1]
NTP	:	National Toxicology Program
OEHHA	:	Office of Environmental Health Hazard Assessment (California Environmental Protection Agency)
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
OPPTS	:	Office of Pollution, Prevention and Toxic Substances
OR	:	Odd ratio ou rapport des chances
PDH	:	Pyruvate déshydrogénase
PDK	:	Pyruvate déshydrogénase kinase
PFOA	:	Acide perfluorooctanoïque
PHG	:	Public Health Goal
PPAR α	:	Récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha)
PPRE	:	Éléments de réponse des proliférateurs de peroxysomes (Peroxisome proliferator response element)
RCIU	:	Retard de croissance intra-utérin
REML	:	Maximum de vraisemblance restreint
RfD	:	Reference Dose
RXR	:	Récepteur de l'acide rétinoïque
SISE-Eaux	:	Système d'information du Ministère chargé de la Santé et de ses services en région et département dédié au stockage organisé de l'information sanitaire sur les eaux.
SPD	:	Sous-produits de désinfection
SUVA	:	Absorbance spécifique aux ultras-violets (L.(mg COD) ⁻¹ . m ⁻¹)
T50	:	Temps de demi-vie
TCE	:	Trichloroéthylène

TCM	:	Trichlorométhane (chloroforme)
TDI	:	Tolerable daily intake
THM	:	Trihalométhanes
THM4	:	Somme des concentrations en chloroforme, bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane
TNF α	:	Facteur de nécrose tumorale α
TOX	:	Halogènes organiques totaux (total organic halogen) : concentration totale en composés organohalogénés.
Tri-AHA	:	Acide trihaloacétique
TTP	:	Usine de traitement d'eau potable
UDI	:	Unité de distribution d'eau potable
US EPA	:	United States Environmental Protection Agency
VTi	:	Valeur Toxicologique indicative

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des acides haloacétiques chlorés et/ou bromés..	25
Tableau 2 : Utilisation des AHA dans l'industrie (Anses, 2020).....	27
Tableau 3 : Rendements d'élimination escomptés du COT en fonction de l'absorbance spécifique (SUVA) des eaux brutes (Edzwald et Tobiason, 1999).	34
Tableau 4 : Limites de quantification observées dans la base SISE-Eaux pour la recherche d'AHA entre 2011 et 2020	42
Tableau 5 : Résultats de l'analyse descriptive, entre 2011 et 2020, pour la recherche d'AHA dans les six départements concernés. (Source : base SISE-Eaux)	42
Tableau 6 : Nombre de résultats par classe de concentration pour chaque acide haloacétique dans les eaux brutes (Anses, 2020)	44
Tableau 7 : Nombre de résultats par classe de concentration pour chaque acide haloacétique dans les eaux traitées (Anses, 2020).....	44
Tableau 8 : Concentrations en AHA mesurées par Cardador <i>et al.</i> ; dans des boissons et des aliments.....	50
Tableau 9 : Concentrations en AMCA, ADCA, ATCA mesurées sur 35 échantillons d'eau de piscines et en AOX (26 valeurs disponibles) (Résultats analytiques extraits de l'étude Brunet, Berne et De Laat (2010) en supprimant les échantillons d'eau prélevés dans les pataugeoires et les spas).....	51
Tableau 10 : Résumé des études chroniques non cancérogènes de l'ADCA disponibles (OEHHA, 2022)	65
Tableau 11 : études concernant les effets chroniques non cancérogène de l'ATCA (OEHHA, 2022).....	68
Tableau 12 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'AMCA	76
Tableau 13 : Tests de génotoxicité <i>in vivo</i> de l'AMCA	77
Tableau 14 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'ADCA	79
Tableau 15 : Tests de génotoxicité <i>in vivo</i> de l'ADCA.....	80
Tableau 16 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'ATCA.....	83
Tableau 17 : Tests de génotoxicité <i>in vivo</i> de l'ATCA.....	84
Tableau 18 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'AMBA	87
Tableau 19 : Tests de génotoxicité <i>in vivo</i> de l'AMBA.....	88
Tableau 20 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'ADBA.....	90
Tableau 21 : Tests de génotoxicité <i>in vivo</i> de l'ADBA.....	91
Tableau 22 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'ATBA.....	91
Tableau 23 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'ABCA.....	93
Tableau 24 : Tests de génotoxicité <i>in vivo</i> de l'ABCA.....	93
Tableau 25 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'ABDCA	94
Tableau 26 : Tests de génotoxicité <i>in vivo</i> de l'ABDCA	94
Tableau 27 : Tests de génotoxicité <i>in vitro</i> de l'ADBCA	94
Tableau 28 : Aperçu des études de cancérogénicité concernant les neuf AHA	97

Tableau 29 : Incidence des hépatocarcinomes (%) chez les souris B3C6F1 mâles exposées à l'ADCA <i>via</i> l'eau de boisson (De Angelo <i>et al.</i> , 1999)	99
Tableau 30 : Incidence des adénomes hépatiques (%) chez les souris B3C6F1 mâles exposées à l'ADCA <i>via</i> l'eau de boisson (De Angelo <i>et al.</i> , 1999)	99
Tableau 31 : nombre de souris B6C3F1 mâles porteuses d'adénome, de carcinome et de tumeurs combinées, à 52 semaines, après intoxication à l'ADCA (Bull <i>et al.</i> , 2002).....	100
Tableau 32 : Incidence des nodules hyperplasiques, des adénomes et des carcinomes hépatiques chez des souris BBC3F1 mâles intoxiquées à l'ADCA (Bull <i>et al.</i> , 1990).....	101
Tableau 33 : Nombre de souris BBC3F1 femelles intoxiquées à l'ADCA porteuses de nodules hyperplasiques, d'adénomes et de carcinomes hépatiques (Pereira, 1996)	103
Tableau 34 : Incidences des tumeurs hépatiques chez la souris B6C3F1 mâle intoxiquée par l'ATCA (DeAngelo <i>et al.</i> , 2008).....	105
Tableau 35 : Activation du PPAR α (% d'augmentation de l'activité luciférase) (Zhou et Waxman, 1998).....	109
Tableau 36 : Propriétés électrophiles des acides haloacétiques (Stalter <i>et al.</i> , 2016).....	113
Tableau 37 : Incidence de mésothéliomes et des leucémies à cellules mononucléées chez les rats traités par l'ADBA (NTP, 2007a)	117
Tableau 38 : Incidence des tumeurs hépatiques chez la souris traitée par l'ADBA (NTP, 2007a)	118
Tableau 39 : Principales tumeurs développées chez les souris B6C3F1 et les rats F344/N exposés à l'ABCA (NTP, 2009).....	119
Tableau 40 : Incidences significativement augmentées des tumeurs chez des souris B6C3F1 recevant de l'ABDCA <i>via</i> l'eau de boisson (NTP, 2015).....	120
Tableau 41 : Incidences significativement augmentées de tumeurs chez des rats F344/NTac recevant de l'ABDCA <i>via</i> l'eau de boisson (NTP, 2015).....	121
Tableau 42 : Distribution des niveaux d'exposition aux NO $_3^-$, THM et AHA chez les femmes utilisant l'eau du réseau public de distribution depuis plus de 10 ans (Jones <i>et al.</i> , 2017). .	145
Tableau 43 : Corrélation entre les niveaux d'exposition aux NO $_3^-$, THM et AHA chez les femmes utilisant l'eau du réseau public de distribution depuis plus de 10 ans (Inoue Choi <i>et al.</i> , 2015).....	146
Tableau 44 : Résumé des conclusions sur les revues de la littérature et les méta-analyses	153
Tableau 45 : Recensement des études épidémiologiques évaluant l'association entre une exposition aux AHA et les issues de grossesse problématique	154
Tableau 46 : Résumé des conclusions des revues de la littérature et/ou méta-analyses....	162
Tableau 47 : Recensement des études épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022 et testant l'association entre une exposition aux AHA et les issues de grossesse problématiques	173
Tableau 48 : VTR long terme à seuil pour l'AMCA.....	178
Tableau 49 : VTR long terme à seuil pour l'ADCA	180
Tableau 50 : VTR long terme sans seuil pour l'ADCA.....	182
Tableau 51 : VTR long terme à seuil pour l'ATCA	183

Tableau 52 : VTR long terme sans seuil pour l'ATCA.....	185
Tableau 53 : ERU candidats issus de cinq études toxicologiques relatives à l'ATCA chez la souris B6C3F1	186
Tableau 54: ERU candidats issus de trois études toxicologiques relatives à l'ATCA chez la souris mâle B6C3F1.....	187
Tableau 55 : VTR long terme à seuil pour l'AMBA.....	187
Tableau 56 : VTR long terme à seuil pour l'ADBA	189
Tableau 57 : VTR long terme sans seuil pour l'ADBA.....	190
Tableau 58 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABCA	191
Tableau 59: ERU issus de deux études toxicologiques (NTP, 2009) relatives à l'ABCA chez les souris mâles et femelles B6C3F1.....	192
Tableau 60 : Synthèse de la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA.....	192
Tableau 61 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABDCA.....	193
Tableau 62 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABDCA.....	194
Tableau 63 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'AMCA.	196
Tableau 64 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ADCA.	198
Tableau 65 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ATCA.....	201
Tableau 66 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'AMBA.	202
Tableau 67 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ADBA.....	203
Tableau 68 : Synthèse des valeurs toxicologiques de références retenues ou construites pour chaque acide haloacétique et leur VGS EDCH correspondant	218
Tableau 69 : Récapitulatif des principaux paramètres de la demande d'extraction de la base SISE-Eaux.....	261
Tableau 70 : Mots clés et équation de recherche saisis dans le moteur de recherche PubMed pour identifier les études épidémiologiques s'intéressant aux associations entre l'exposition aux AHA <i>via</i> l'eau de boisson et le risque de cancer.	265
Tableau 71 : Critères d'éligibilité des études de la revue de la littérature.....	265
Tableau 72 : Impacts de l'exposition aux acides haloacétiques présents dans l'eau destinée à la consommation humaine sur la fertilité humaine – Etude épidémiologique publiée entre 2018 et 2022	278
Tableau 73 : Impacts de l'exposition aux acides haloacétiques présents dans l'eau destinée à la consommation humaine sur le développement embryo-foetal dans l'espèce humaine - Etudes épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022.....	279
Tableau 74 : CSF issus de deux études toxicologiques (NTP, 2009) relatives à l'ABCA chez les souris mâles et femelles B6C3F1 (OEHHA, 2010).....	291
Tableau 75 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABCA.....	292

Tableau 76 : Tumeurs hépatiques observées après exposition à l'ABCA chez les souris B6C3F1 mâles (NTP, 2009)	294
Tableau 77 : BMD et intervalle de crédibilité (BMD10L90-BMDU (en mg kg-1 j-1) obtenus après modélisation des données liées à l'exposition à l'ABCA	294
Tableau 78 : Synthèse de la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA.....	296
Tableau 79 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABDCA.....	305
Tableau 80 : Tumeurs cancéreuses observées après exposition à l'ABDCA de souris B6C3F1 mâles et de rats F344/NTac mâles (NTP, 2009).....	307
Tableau 81 : BMD et intervalle de crédibilité (BMD10L90-BMDU) (en mg kg-1 j-1) obtenus après modélisation des données liées à l'exposition à l'ABDCA	307
Tableau 82 : Synthèse de la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA.....	309

Liste des figures

Figure 1 : Schéma présentant la formation des sous-produits de chloration chlorés et/ou bromés.....	29
Figure 2 : Schéma des principales voies de métabolisation des acides di et trihaloacétiques (NTP, 2018).....	56

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte et objet de la saisine

Les acides haloacétiques (AHA) sont principalement des sous-produits de désinfection (SPD) issus de réactions chimiques entre le chlore, la matière organique et les ions bromures ou iodures présents dans l'eau. Jusqu'à récemment, les AHA ne faisaient pas partie des paramètres couverts par la réglementation nationale pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH).

Une limite de qualité fixée à 60 µg.L⁻¹ est introduite par la nouvelle directive européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine du 16 décembre 2020 pour la somme des cinq AHA suivants (AHA5) : les acides monochloroacétique, dichloroacétique, trichloroacétique, monobromoacétique et dibromoacétique (AMCA, ADCA, ATCA, AMBA et ADBA). Cette limite de qualité n'est pas basée sur des critères sanitaires. Elle vise à réduire les concentrations de ces sous-produits de chloration dans les EDCH sans compromettre l'efficacité de la désinfection. En décembre 2022, cette limite de qualité a été intégrée à la réglementation nationale (arrêté du 11 janvier 2007 modifié). Cette limite de qualité est applicable en France depuis le 1er janvier 2023. Toutefois, la mise en œuvre de l'analyse de ces paramètres à travers le contrôle sanitaire des EDCH sera effective au plus tard en janvier 2026.

En prévision de l'introduction de ce nouveau paramètre dans la réglementation relative à la qualité des EDCH, la direction générale de la santé (DGS) avait confié au laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) de l'Anses, en 2016 la réalisation d'une campagne nationale exploratoire dans les eaux brutes et les eaux distribuées au robinet du consommateur portant notamment sur l'analyse de neuf AHA, comprenant les cinq AHA de la nouvelle directive européenne ainsi que quatre AHA non réglementés : les acides tribromoacétique, bromochloroacétique, bromodichloroacétique, dibromochloroacétique (ATBA, ABCA, ABDCA et ADBCA). Cette campagne, qui s'est tenue sur la période 2016-2017 a mis en évidence que parmi les cinq AHA réglementés, deux sont majoritaires en termes de fréquence de quantification¹ dans les eaux traitées (ADCA et ATCA). L'AMBA et l'AMCA n'ont en revanche jamais été quantifiés que ce soit dans les eaux brutes ou traitées. Concernant les AHA non couverts par la réglementation européenne, l'ABDCA et l'ADBCA ont été fréquemment quantifiés dans les eaux traitées.

Dans ce contexte, la DGS a saisi l'Anses le 23 décembre 2020 afin de réaliser une évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'AHA dans les EDCH, en tenant particulièrement compte des deux AHA fréquemment quantifiés dans les eaux traitées dans la campagne de l'Anses et qui ne sont pas couverts par la réglementation européenne (ABDCA et ADBCA).

Conformément au contrat d'expertise en date du 25 février 2021, suite à une première recherche bibliographique et à une 1^{ère} réunion du GT ERS EDCH sur le sujet, l'Anses a décidé

¹ Dans le cadre de cette campagne, la limite de quantification associée à l'analyse de chacun des AHA était de 5 µg.L⁻¹.

de cibler l'évaluation des risques sanitaires sur les neuf AHA chlorés et bromés dont la présence a été documentée dans les EDCH en France, en particulier à travers la campagne d'analyse 2016-2017 du LHN dans l'EDCH, soit les molécules suivantes :

- cinq AHA réglementés (arrêtés du 11 janvier 2007 modifiés) :
 - acide monochloroacétique (AMCA) ;
 - acide dichloroacétique (ADCA) ;
 - acide trichloroacétique (ATCA) ;
 - acide monobromoacétique (AMBA) ;
 - acide dibromoacétique (ADBA) ;
- quatre AHA non réglementés :
 - acide tribromoacétique (ATBA) ;
 - acide bromochloroacétique (ABCA) ;
 - acide dibromochloroacétique (ADBCA) ;
 - acide bromodichloroacétique (ABDCA).

1.2 Modalités de traitement : méthodes, moyens mis en œuvre et organisation

L'expertise relève du domaine de compétences des comités d'experts spécialisés (CES) « Eaux » (pilote) et « Valeurs sanitaires de référence » (VSR).

L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires associés aux paramètres chimiques des eaux destinées à la consommation humaine » (GT ERS EDCH), rattaché au CES « Eaux ».

Le GT ERS EDCH a réalisé son expertise selon le plan suivant : propriétés physico-chimiques des AHA, devenir et comportement des AHA au sein des filières de traitement et dans les réseaux d'alimentation en eau potable, méthodes d'analyse dans les EDCH, évaluation des expositions aux AHA par les EDCH, synthèse des effets sur la santé des AHA (toxicologie et épidémiologie), caractérisation des risques, conclusions et recommandations.

Afin d'évaluer l'exposition aux AHA dans les EDCH en France, un appui scientifique et technique a été réalisé par l'Unité méthodologie et études (UME) pour le traitement statistique et la description des données de la base du Système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux) relatives aux concentrations en AHA dans les EDCH.

Dans le cadre de cette expertise, le GT ERS EDCH a établi le profil toxicologique des neuf AHA, et, lorsque cela était possible, sélectionné des valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes afin d'élaborer des valeurs guides sanitaires pour les EDCH (VGS EDCH). Le recueil, l'analyse et la sélection de ces VTR ont été réalisés conformément au guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*). Pour l'ABCA et l'ABDCA, aucune VTR robuste n'ayant pu être retenue, le GT ERS EDCH a proposé la construction de VTR long terme par voie orale pour ces deux AHA. Le CES VSR a été sollicité pour la validation des constructions de ces deux VTR. Toutes les constructions de VGS EDCH et VTR ont été réalisées au sein de cette expertise par le GT ERS EDCH en suivant également le guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence publié par l'Anses (*rapport en cours de finalisation*).

Le Barcelona Institute For Global Health (ISGlobal) a été auditionné par le GT ERS EDCH sur les études épidémiologiques relatives aux SPD de l'EDCH.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques au CES VSR entre le 19 janvier 2023 et le 12 mai 2023 et au CES « Eaux » entre le 7 septembre 2021 et le 4 juillet 2023. Le rapport et l'avis produits par le groupe de travail tiennent compte des observations et des éléments complémentaires transmis par les membres des deux CES.

La validation des constructions de VTR de l'ABCA et l'ABDCA (annexes 7 et 8) a été adoptée à l'unanimité par le CES VSR le 12 mai 2023. L'ensemble des travaux a été adopté à l'unanimité par le CES « Eaux » réuni les 6 juin pour le rapport d'expertise et 4 juillet 2023 pour l'avis.

Ces travaux sont ainsi issus de collectifs d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 "Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) »

1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts

Les experts déclarent leurs éventuels liens d'intérêts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Identification et propriétés physico-chimiques des acides haloacétiques

Les AHA sont des acides carboxyliques ayant comme structure de base celle de l'acide acétique dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène du groupement méthyle ont été substitués par des atomes de la famille des halogènes. Dans les EDCH, les AHA chlorés, bromés et iodés sont des SPD formés par la réaction du chlore avec la matière organique, les ions bromure et iodure présents dans les eaux naturelles. La chloration des EDCH contenant des ions bromure peut potentiellement conduire à la formation des neuf AHA chlorés et/ou bromés étudiés dans cette expertise (Tableau 1). Les AHA sont des molécules de faible poids moléculaire et très solubles dans l'eau. Ce sont des acides faibles (pKa compris entre 0 et 3). Au pH des EDCH (pH voisin de la neutralité), les AHA sont totalement sous forme ionisée (ions halogénoacétate). Sous cette forme, les AHA sont des substances très hydrophiles ($\log D = \log K_{ow}$ à pH 7 < 0), très polaires et non volatiles. En milieu abiotique, les AHA sont très stables dans l'eau car la décomposition des AHA par les réactions de décarboxylation avec libération de trihalométhanés (THM) (Zhang et Minear, 2002) et par les réactions de déshalogénéation avec formation de dérivés hydroxylés (Lifongo, Bowden, et Brimblecombe 2010; Urbansky, 2001) est extrêmement lente (valeurs calculées de demi-vie (DT50) reportées dans le tableau 1).

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des acides haloacétiques chlorés et/ou bromés.

Molécule	Acide monochloroacétique	Acide dichloroacétique	Acide trichloroacétique	Acide monobromoacétique	Acide Dibromoacétique	Acide tribromoacétique	Acide bromochloroacétique	Acide bromodichloroacétique	Acide dibromochloroacétique
Acronyme	AMCA	ADCA	ATCA	AMBA	ADBA	ATBA	ABCA	ABDCA	AADBCA
Formule brute	C ₂ H ₃ ClO ₂	C ₂ H ₂ Cl ₂ O ₂	C ₂ HCl ₃ O ₂	C ₂ H ₃ BrO ₂	C ₂ H ₂ Br ₂ O ₂	C ₂ HBr ₃ O ₂	C ₂ H ₂ BrClO ₂	C ₂ HBrCl ₂ O ₂	C ₂ HBr ₂ ClO ₂
N°CAS	79-11-8	79-43-6	76-03-9	79-08-3	631-64-1	75-96-7	5589-96-8	71133-14-7	5278-95-5
Formule développée									
Masse molaire (g.mol ⁻¹)	94,5	128,9	163,4	138,9	217,8	296,7	173,4	207,8	252,3
Point de fusion (°C)	189,3	194	195,5	208	232-234	245	210-212	235*	264*
Point d'ébullition (°C)	189,3	194	195,5	208	232-234	245	210-212	235*	264*
Densité	1,33	1,56	1,62	1,93			1,98	2,3*	2,7*
Tension de vapeur à 25°C mm Hg (NTP, 2018)	6.50x10 ⁻²	1,79x10 ^{-1*}	6.0x10 ⁻²	1,19x10 ⁻¹	2.3x10 ^{-2*}	2.8x10 ^{-4*}	1,4x10 ^{-1*}	3.6x10 ^{-2*}	5.2x10 ^{-3*}
Solubilité eau (g.L ⁻¹ à 25 °C) (NTP, 2018)	858	1000 (20°C)	44	94	2110	200	250	4,9	2,4
pKa à 25 °C	2,97	1,41	0,66	2,96	1,39	0,03	1,40	0,05	0,04
Constante de Henry atm m ³ mol ⁻¹ à 25°C (Anses, 2020)	9,26x10 ⁻⁹	8,38x10 ⁻⁹	1,35x10 ⁻⁸	6,52x10 ⁻⁹	4,42x10 ⁻⁹	3,34x10 ⁻⁹	2,2x10 ⁻⁸	7,9x10 ^{-9*}	2,6x10 ⁻⁹
log K _{ow}	0,22	0,92	1,33*	0,41	0,7*	1,71*	0,61*	1,53*	1,62*

Molécule	Acide monochloroacétique	Acide dichloroacétique	Acide trichloroacétique	Acide monobromoacétique	Acide Dibromoacétique	Acide tribromoacétique	Acide bromochloroacétique	Acide bromodichloroacétique	Acide dibromochloroacétique
(Anses, 2020)									
log D à pH 7 (Lestremou, 2013)	-3,76	-3,21	-2,08	-3,19	-2,10				
log K _{oc} (Anses, 2020)	0,079*	0,278*	0,437*	0,079*	0,278*		1,9*		
DT50 (-CO ₂) à 15 °C (j) (Zhang et Minear, 2002)			2190			17		630	112
DT50 (-X) (années) (Lifongo, Bowden, et Brimblecombe, 2010)	15	68	46	2	12	0,28	6		

* données calculées

3 Origine et devenir des acides haloacétiques

3.1 Origine

Des AHA chlorés et fluorés peuvent être formés dans l'atmosphère par une dégradation photochimique de composés organohalogénés ou être rejetés directement dans l'air lors des réactions de combustion et d'incinération de déchets. Les AHA chlorés ont été détectés dans les eaux atmosphériques (brouillard, pluie, neige) à des concentrations pouvant atteindre quelques $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Berg *et al.*, 2000 ; McCulloch 2002 ; Müller *et al.*, 1996 ; Reimann, Grob, et Frank 1996a ; Römpf *et al.*, 2001 ; Scott *et al.*, 2000).

Les AHA sont produits industriellement car ils sont utilisés comme intermédiaires réactionnels dans la synthèse de différentes substances chimiques dans l'industrie du textile ou du plastique, réactifs chimiques dans les laboratoires, agents désinfectants ou bactériostatiques, conservateurs alimentaires ou encore comme pesticides (Tableau 2). Cette liste non exhaustive présente autant de sources possibles d'AHA dans l'environnement.

Tableau 2 : Utilisation des AHA dans l'industrie (Anses, 2020)

Molécule	Usages
AMCA	<ul style="list-style-type: none"> • Herbicide • Conservateur • Bactériostatique • Intermédiaire chimique dans la production : carboxyméthylcellulose, chloroacétate d'éthyle, glycine, caféine de synthèse, sarcosine, acide thioglycolique, éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), ibuprofène, acide 2,4-dichlorophénoxyacétique, acide 2,4,5-trichlorophénoxyacétique, vitamine A, teinture indigo...
ADCA	<ul style="list-style-type: none"> • Fongicide et virucide • Désinfectant, astringent topique • Intermédiaire dans la production d'acide glyoxylique, sulfomanides, acides dialkoxy et diaroxy... • Thérapeutique : agent cautérisant, traitement de l'acidose lactique congénitale...
ATCA	<ul style="list-style-type: none"> • Anciennement dans les produits pesticides • Réactif pour la détection de l'albumine • Solvant dans l'industrie du plastique • Auxiliaire dans la finition textile • Additif pour améliorer les propriétés à haute pression des huiles lubrifiantes minérales • Thérapeutique : Agent cautérisant, caustique, traitement des kératoses et dermatoses actiniques, cicatrices d'acné...
AMBA	<ul style="list-style-type: none"> • Intermédiaire de réaction, ou réactif de départ dans la synthèse de pesticides • Anciennement comme conservateur alimentaire
ATBA	<ul style="list-style-type: none"> • Catalyseur, agent de bromation

Les AHA formés lors du blanchiment des pâtes à papier par le chlore peuvent être présents dans les rejets d'eaux usées industrielles dans l'environnement (Juuti, Vartiainen et Ruuskanen, 1996 ; Lindstroem et Oesterberg, 1986). Les AHA peuvent aussi être déversés

dans l'environnement par les rejets d'eaux résiduaires urbaines traitées, d'eaux résiduaires urbaines désinfectées par chloration, par le rejet d'eaux industrielles chlorées ou le rejet direct d'eaux de piscines dans le réseau de collecte d'eaux pluviales (Duan *et al.*, 2013 ; Park *et al.*, 2016 ; Grote *et al.*, 2022).

3.2 Devenir dans l'environnement

Les AHA sont des composés non volatils car ils existent sous forme haloacétates à pH neutre, très stables en milieu abiotique et non photolysables par le rayonnement solaire. La biodégradation par des bactéries hétérotrophes aérobies représente la principale voie de transformation des AHA dans l'environnement, dans les usines de production d'eau potable et dans les réseaux de distribution. Les études réalisées en laboratoire avec divers inoculum bactériens (Bayless et Andrews, 2007 ; McRae, LaPara et Hozalski, 2004 ; Zhang *et al.*, 2009 ; Zhou et Xie, 2002) ou en suivant les concentrations en AHA dans l'eau d'un étang (Ellis *et al.*, 2001) montrent que les AHA ont des biodégradabilités différentes. Par ailleurs, l'échelle de biodégradabilité varie selon le type de bactéries. Les AHA monohalogénés sont en général plus biodégradables que les dihalogénés, eux-mêmes plus biodégradables que les trihalogénés. Le remplacement d'un atome de chlore par un atome de brome augmente en général la biodégradabilité.

3.3 Réactions conduisant à la formation des acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine

Les AHA dans les EDCH sont très majoritairement issus des réactions du chlore avec la matière organique présente dans les eaux naturelles. Ils peuvent également être formés à l'état de traces lors de l'utilisation d'autres oxydants comme le dioxyde de chlore et l'ozone.

3.3.1 Formation des acides haloacétiques lors de la chloration

3.3.1.1 Réactions conduisant à la formation d'acides haloacétiques par chloration

Depuis la mise en évidence en 1974 de la formation des THM lors de la chloration des EDCH, environ 600 autres sous-produits de chloration ont été identifiés (Richardson *et al.*, 2007 ; Rook, 1974). La formation des AHA a été mise en évidence pour la première fois en 1979 dans une étude réalisée par l'US-EPA (Christman *et al.*, 1979). Les AHA et les THM représentent les deux principales familles de sous-produits de chloration car chacune de ces deux classes contribue à hauteur de 15 à 30 % au paramètre AOX² des EDCH chlorées à la sortie des usines de production.

Les sous-produits de chloration comme les AHA sont formés par les réactions du chlore (halogénéation, oxydation, hydrolyse) sur la matière organique présente dans l'eau à traiter au

² Halogène organique adsorbable sur charbon actif. La mesure de la concentration en AOX dans l'eau permet de mesurer la concentration en composés organiques contenant des atomes de chlore, de brome et d'iode adsorbables sur charbon actif. La concentration en AOX est exprimée en µg équivalent chlore/L.

point de chloration (Figure 1). La formation de sous-produits de chloration mixtes (chlorés et bromés) résulte de la présence d'ions bromure dans les ressources en eau à des concentrations généralement comprises entre 10 et 200 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (Legube *et al.*, 1995). Le chlore libre oxyde très rapidement les ions bromure en brome (réaction terminée en 2 à 3 minutes) qui, à son tour, réagit d'une manière compétitive avec le chlore libre résiduel sur la matière organique pour former des sous-produits de chloration mixtes et bromés. Comme le brome réagit environ dix fois plus rapidement avec la matière organique naturelle que le chlore, et produit plus de dérivés halogénés que le chlore (Westerhoff, Chao et Mash, 2004), la formation des sous-produits de chloration mixtes est possible à partir de concentrations en ions bromure dans les eaux naturelles de quelques dizaines de $\mu\text{g.L}^{-1}$.

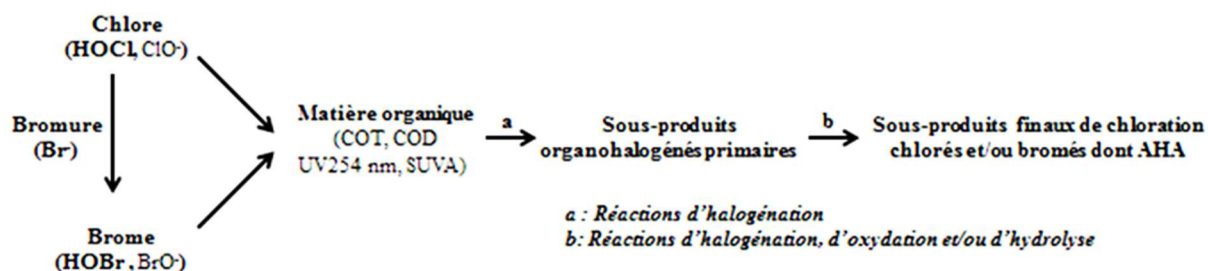


Figure 1 : Schéma présentant la formation des sous-produits de chloration chlorés et/ou bromés.

Certains sous-produits de chloration sont instables dans l'eau et peuvent aussi donner lieu à la formation d'AHA. Parmi ces sous-produits de chloration, les trihaloacétonitriles (CX_3CN) et les di- et trihaloacétamides ($\text{CHX}_2\text{C(O)NH}_2$ et $\text{CX}_3\text{C(O)NH}_2$) peuvent être décomposés en AHA dans les réseaux de distribution (Ding *et al.*, 2018 ; Yu et Reckhow, 2015). Les productions d'AHA par ces voies réactionnelles sont néanmoins négligeables dans les EDCH en raison des faibles concentrations en précurseurs organoazotés pour la formation des haloacétonitriles (HAN) et des haloacétamides dans les ressources en eau.

3.3.1.2 Paramètres influençant la formation d'acides haloacétiques par chloration

La production d'AHA au sein des unités de production d'EDCH (jusqu'à la sortie des réservoirs de chloration) dépend de nombreux paramètres tels que la concentration et la nature de la matière organique, la concentration en ions bromure, le pH, le taux et le temps de chloration et la température de l'eau.

Les composants de la matière organique naturelle représentent les principaux précurseurs des AHA et des autres sous-produits de désinfection, notamment des THM. Au sein des usines de production d'EDCH, la chloration conduit toujours à des productions plus élevées d'acides dihaloacétiques (ADCA) et trihaloacétiques (ATCA) que d'acides monohalogénoacétiques (Lebel, Benoit et Williams, 1997 ; Liang et Singer, 2003). Les productions relatives d'acides dihaloacétiques et trihaloacétiques dépendent des caractéristiques de la matière organique. Celle-ci peut être caractérisée par la concentration en carbone organique dissous ou total (paramètres COD et COT), la distribution en taille moléculaire, le caractère hydrophile ou hydrophobe de la matière organique et par son aromaticité définie par le paramètre absorbance UV spécifique SUVA (exprimé en $\text{L} \cdot (\text{mg COD})^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$). Le SUVA est calculé en divisant l'absorbance UV à 254 nm (exprimé en m^{-1}) par la concentration en COD en mg.L^{-1} . Les concentrations en COD et le SUVA des eaux superficielles varient selon la saison et sont généralement plus élevées que celles des eaux souterraines. Les études réalisées sur des

eaux brutes ou sur des fractions de matière organique extraites d'eaux superficielles ou d'eaux traitées montrent généralement que la production ou le potentiel de formation d'AHA augmente lorsque la concentration en COD, l'aromaticité (paramètre SUVA), l'hydrophobicité et la taille des molécules augmentent (Golea *et al.*, 2017 ; Hua et Reckhow, 2008 ; Hua, Reckhow et Abusallout, 2015). Par ailleurs, les moins bonnes corrélations avec le SUVA obtenues pour les productions d'acides dihaloacétiques (di-AHA) que pour les productions d'acides trihaloacétiques (tri-AHA) suggèrent que les précurseurs de di-AHA et de tri-AHA ou que les mécanismes de formation de di-AHA et de tri-AHA sont différents (Hua, Reckhow et Abusallout, 2015). Li *et al.* (2014) ont aussi montré que la fraction hydrophobe de la matière organique, qui contient plus de groupements phénoliques et de doubles liaisons conjuguées, conduit surtout à la formation d'ATCA tandis que la fraction hydrophile de la matière organique des eaux brutes à faibles valeurs de SUVA ($< 2 \text{ L.}(\text{mg COD})^{-1}.\text{m}^{-1}$), qui contient plus de groupements amines et carboxyliques, conduit préférentiellement à la formation d'ADCA. La matière organique dissoute, libérée par les algues, est hydrophile, possède une faible absorbance spécifique (SUVA $< 2 \text{ L.mg COD}^{-1}.\text{m}^{-1}$) et produit plus d'ADCA que d'ATCA (Nguyen *et al.*, 2005).

Une variation du pH impacte d'une manière différente les productions d'AHA et de THM. Une augmentation du pH entre 6 et 8 (Liang et Singer, 2003) ou entre 5 et 10 (Hua et Reckhow, 2008) diminue la production d'AHA alors qu'elle augmente la production de THM.

Une augmentation de la concentration en ions bromure dans l'eau conduit à une proportion plus importante d'AHA mixtes et bromés (Cowman et Singer, 1996) et donc à une augmentation de la production totale d'AHA (lorsque celle-ci est exprimée en $\mu\text{g.L}^{-1}$) en raison de la différence des masses atomiques du chlore et du brome. Une augmentation de la concentration en ions bromure peut aussi augmenter la production d'AHA à cause d'une plus grande réactivité du brome sur la matière organique (Westerhoff *et al.*, 2004).

Pour des raisons cinétiques, une augmentation de la dose de chlore appliquée (ou de la concentration en chlore libre résiduel), du temps de séjour dans le réservoir de chloration ou de la température de l'eau conduira à une augmentation de la consommation de chlore et de la production d'AHA.

3.3.2 Formation des acides haloacétiques lors d'un traitement au dioxyde de chlore

Le dioxyde de chlore (ClO_2) est un réactif oxydant et désinfectant qui est beaucoup moins utilisé dans les unités de production d'EDCH que le chlore (chlore gazeux ou hypochlorite de sodium). Par rapport au chlore, le dioxyde de chlore n'est pas capable d'oxyder les ions bromure en brome (Hoigné et Bader, 1994). Il réagit principalement sur les composés organiques par transfert d'électron avec libération concomitante d'ions chlorite. Il produit environ 15 à 20 fois moins de sous-produits organohalogénés, dont les AHA, que le chlore (Hua et Reckhow, 2007). Les productions de sous-produits organohalogénés par le dioxyde de chlore pourraient aussi être dues à la présence de traces de chlore à la sortie des générateurs de dioxyde de chlore.

3.3.3 Formation des acides haloacétiques lors d'une ozonation

L'ozonation d'EDCH contenant des ions bromure conduit à la formation d'ions bromate par un mécanisme réactionnel faisant intervenir l'ozone moléculaire (O_3) et les radicaux hydroxyle (HO^\bullet) (Fischbacher *et al.*, 2015). Le brome formé comme intermédiaire réactionnel peut aussi

réagir avec la matière organique pour former des sous-produits organobromés comme le bromoforme et l'AMBA, l'ADBA et l'ATBA (Glaze, Weinberg et Cavanagh, 1993 ; Huang, Chen et Peng, 2004 ; Huang, Tsai et Chu, 2003). Comme lors de la chloration, les productions de sous-produits organohalogénés dépendront des concentrations en ions bromure et en matière organique, de l'aromaticité de la matière organique (paramètre SUVA), de la dose d'ozone et du pH. Le taux d'incorporation des ions bromure dans les sous-produits organobromés est cependant très faible (< 10 %) en raison de la formation d'ions bromate comme sous-produit final d'oxydation des ions bromure et de l'action de l'ozone sur la matière organique (diminution du paramètre SUVA) qui conduit à une diminution de la demande en brome et de la formation de sous-produits de bromation. Bien que très faiblement documentée, la formation d'AHA lors de l'ozonation des EDCH peut être considérée comme négligeable par rapport à celle produite lors de l'étape finale de désinfection par le chlore.

3.4 Élimination des acides haloacétiques par les unités de production d'eaux destinées à la consommation humaine

Depuis les années 1980, la préchloration des eaux, en tête des unités de production d'EDCH, a été progressivement supprimée ou remplacée (puis finalement interdite par la circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000) par une préoxydation chimique par l'ozone, le dioxyde de chlore ou le permanganate de potassium afin d'éviter la formation de sous-produits de chloration (et en particulier des THM). Les sous-produits de chloration dont les AHA ne sont donc formés le plus souvent que lors de la désinfection finale des EDCH par le chlore. Ce paragraphe présente le devenir des AHA lors des différentes étapes d'une filière de production d'EDCH au cas où la ressource en eau contient des traces d'AHA ou si la filière de traitement comprend une étape de préozonation ou d'interozonation susceptible de conduire à la formation d'AHA bromés si l'eau brute contient des ions bromure.

3.4.1 Étape de la clarification (coagulation / floculation / décantation ou flottation / filtration sur sable)

La clarification des eaux n'a aucun effet sur la concentration en AHA car ces composés sont très polaires et très solubles dans l'eau et ne forment pas de complexes insolubles avec les sels de fer ou d'aluminium.

3.4.2 Charbon actif

Le charbon actif est mis en œuvre sous forme de grains (CAG) dans des filtres ou sous forme de poudre (CAP) en association avec un procédé de séparation liquide solide. Dans les installations de production d'EDCH, il joue le rôle de matériau adsorbant et de support pour le développement d'un biofilm.

Les AHA sont très peu adsorbés par le charbon actif car ils sont totalement sous forme haloacétate au pH des EDCH. Les capacités d'adsorption des AHA sur charbon actif augmentent lorsque leur Kow diminue. Les AHA bromés sont ainsi mieux adsorbés que leurs homologues chlorés (Tung, Unz, et Xie, 2006). Toutefois, la filtration sur CAG ou un traitement au CAP ne constituent pas des procédés envisageables pour retenir les AHA par adsorption en raison de la très faible affinité des AHA vis-à-vis du charbon actif.

En revanche, le développement d'un biofilm à la surface du charbon actif permet d'éliminer efficacement les AHA par filtration sur CAG si les conditions sont favorables à la biodégradation (Liu *et al.*, 2017). Les conditions favorables sont un temps de séjour de l'eau au moins égal à 15 min dans les filtres (en filtre vide) et une température supérieure à 10 °C. Le rendement d'élimination des AHA dépendra aussi de leur biodégradabilité. L'échelle de biodégradabilité croissante au sein des filtres de CAG a été déterminée par Wu et Xie (2005) : AMCA > AMBA – ABDA - ABCA > ADCA >> ATCA. Sur une usine de production d'eau potable, les rendements d'élimination des AHA (et en particulier les moins biodégradables) seront plus faibles en hiver qu'en été.

3.4.3 Oxydation chimique par l'ozone

L'ozone peut oxyder les micropolluants organiques soit par voie moléculaire (O₃) soit par voie radicalaire (HO•). Les constantes cinétiques de réaction de l'ozone moléculaire sur les AHA ne sont pas connues. Cependant, la constante cinétique sur l'ion acétate ($< 3 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, Hoigné et Bader (1983)) indique que l'ozone moléculaire n'est pas capable d'oxyder les AHA. En ce qui concerne l'oxydation par voie radicalaire, les valeurs des constantes cinétiques de réactions des radicaux hydroxyle sur les AHA sont comprises entre $0,5 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ et $2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Chuang, Parker et Mitch, 2016 ; Maruthamuthu, Padmaja et Huie, 1995 ; Minakata, Song et Crittenden, 2011) et sont trop faibles pour permettre une diminution significative des concentrations en AHA lors d'une ozonation.

3.4.4 Procédés membranaires

La microfiltration et l'ultrafiltration ne retiennent pas les composés de très faible poids moléculaire. En revanche, les AHA peuvent être éliminés d'une manière efficace par nanofiltration et par osmose inverse. Les rendements d'élimination ou taux de rejet des AHA par nanofiltration peuvent être supérieurs à 60 % pour une membrane de nanofiltration avec un seuil de coupure de 266 Da, ou supérieurs à 90 % pour une membrane de nanofiltration avec un seuil coupure inférieur à 200 Da (Yang *et al.*, 2017). L'osmose inverse avec cinq modules de membranes en série permet d'atteindre des taux de rejet compris entre 76 et 98 % (Wang, Sun, et Chen, 2018). Le taux de rejet augmente lorsque le rayon de l'ion haloacétate hydraté augmente (Wang *et al.*, 2018 ; Yang *et al.*, 2017).

3.4.5 Désinfection UV

Les AHA chlorés absorbent beaucoup plus faiblement le rayonnement UV à 254 nm ($\epsilon_{254 \text{ nm}} \leq 6,2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ pour l'AMCA, ADCA et ATCA) que les AHA bromés ($\epsilon_{254 \text{ nm}} = 37,4, 224,8$ et $748,4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ respectivement pour AMBA, ADBA et ATBA) (Wang *et al.*, 2020). Une étude cinétique de photolyse à 254 nm de six AHA (AMCA, ADCA, ATCA, AMBA, ADBA et ABCA) réalisée par Wang *et al.* (2017) indique que les rendements de photolyse de ces AHA ne dépasseront pas 0,5 % pour les AHA chlorés et 3 % pour les AHA bromés lors de la désinfection UV des EDCH (dose UV de $400 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$ à 254 nm).

3.5 Optimisation des étapes de production d'eaux destinées à la consommation humaine afin de limiter les teneurs en acides haloacétiques

Depuis la directive n° 80-778 du 15 juillet 1980, les filières de production d'EDCH à partir d'eaux superficielles ont été progressivement modifiées afin, entre autres objectifs de la directive, de limiter, dans la mesure du possible, les concentrations en THM dans les EDCH sans compromettre la désinfection. Toutes les modifications faites au niveau des filières permettent aussi de limiter la formation des AHA.

Parmi ces mesures, l'étape de préchloration dans les unités de production d'EDCH a été interdite par la circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000 afin d'éviter la formation de sous-produits de chloration en tête de filière.

La limitation des concentrations en AHA dans les EDCH peut être obtenue par la mise en œuvre de procédés qui permettent de diminuer à la fois la concentration (paramètres COT et COD) et l'aromaticité (paramètre SUVA) de la matière organique.

3.5.1 Clarification

L'étape de clarification et en particulier la coagulation-floculation constitue l'étape primordiale pour l'élimination des précurseurs de sous-produits de chloration dans une filière de production d'eau potable à partir d'eaux de surface (Legube, 2015). Pour des eaux superficielles chargées en matière organique, elle contribue à baisser la concentration en COT en dessous de la valeur de référence de qualité de 2 mg.L⁻¹ dans les EDCH (Arrêté du 11 janvier 2007 modifié). La clarification élimine les composés organiques coagulables par un sel de fer ferrique ou d'aluminium (Matilainen, Vepsäläinen, et Sillanpää, 2010). La clarification élimine d'une manière plus sélective les fractions de la matière organique qui sont les plus hydrophobes et qui possèdent les plus forts poids moléculaires et la plus forte absorbance spécifique (paramètre SUVA). La clarification conduit à une diminution plus importante de l'absorbance UV à 254 nm que du COD et donc à une diminution du SUVA (Archer et Singer, 2006; Edzwald, 1993; Liang et Singer, 2003). Les rendements d'élimination du COT par coagulation dépendent de la concentration en COT, de la nature de la matière organique (SUVA), du type et de la dose de coagulant et du pH de coagulation (Tableau 3). Ils peuvent atteindre 80 % avec le chlorure ferrique pour les eaux brutes superficielles ayant des valeurs de SUVA supérieures à 4 L.mg⁻¹.m⁻¹ et une forte teneur en COT (Edzwald et Tobiasson, 1999). Compte tenu des variations des paramètres de qualité des eaux brutes superficielles (COT et SUVA), la dose de coagulant doit être constamment ajustée afin d'optimiser l'élimination de la matière organique.

Tableau 3 : Rendements d'élimination escomptés du COT en fonction de l'absorbance spécifique (SUVA) des eaux brutes (Edzwald et Tobiason, 1999).

SUVA (L.mg ⁻¹ .m ⁻¹)	Composition de la Matière Organique Naturelle (MON)	Coagulation	Élimination potentielle du COT
< 2	Composés non humiques, principalement hydrophiles et à faible poids moléculaire	Peu d'effet de la concentration en MON (COT) sur la dose de coagulation. Très faible élimination du COT.	< 25 % avec Al ₂ (SO ₄) ₃ un sel d'aluminium. Un peu plus avec FeCl ₃
2 à 4	Mélange de composés hydrophiles et hydrophobes, poids moléculaires variés	La concentration en MON peut affecter la dose de coagulant. Rendement d'élimination du COT moyen à bon.	Entre 25 et 50 % avec Al ₂ (SO ₄) ₃ . Un peu plus avec FeCl ₃
> 4	Composés principalement hydrophobes et à poids moléculaire élevé	Dose de coagulant conditionnée par la concentration en MON (COT). Bonne élimination du COT.	> 50 % avec Al ₂ (SO ₄) ₃ . Un peu plus avec FeCl ₃

En baissant à la fois la concentration en COD et le SUVA, la clarification diminue le potentiel de formation de sous-produits de chloration dont les AHA (paramètre TOX³, Archer et Singer (2006)) dans les unités de production d'EDCH (Chaiket *et al.*, 2002 ; Papageorgiou, Papadakis, et Voutsas 2016 ; Zhang *et al.*, 2017)

3.5.2 Ozonation

L'ozone est mis en œuvre en préoxydation chimique (avant la clarification) et en interozonation (entre la clarification et la filtration sur CAG) à des doses respectivement de l'ordre de 0,8 à 1,2 mg O₃.L⁻¹ et de 0,5 mg O₃.mg⁻¹ COD (Legube, 2015). Dans les usines de production d'EDCH, la préozonation et l'interozonation ne diminuent pas ou très peu le COD mais leur action sur la matière organique conduit à la formation des sous-produits moins aromatiques (diminution du SUVA), plus hydrophiles, plus polaires et plus biodégradables. Hua et Reckhow (2013) ont ainsi montré que l'ozonation d'eaux superficielles brutes en laboratoire conduit à une diminution du SUVA (comprise entre 38 et 61 %), une augmentation du potentiel de formation de diAHA pour les eaux brutes ayant une faible valeur de SUVA, une diminution plus importante du potentiel de formation de di- et tri-AHA et à une proportion plus importante d'AHA mixtes ou bromés après une post-chloration en raison de l'oxydation des ions bromure en brome par l'ozone. Cette diminution du SUVA et du potentiel de formation d'AHA après les étapes de préozonation et d'interozonation est aussi observée dans les unités de production d'EDCH (Papageorgiou, Papadakis, et Voutsas, 2016 ; Zhang *et al.*, 2017).

La formation de sous-produits d'ozonation biodégradables impose la mise en place d'une filtration sur CAG après l'interozonation afin d'éliminer le carbone organique dissous

³ Le paramètre TOX (Total Organic Halogen ou Halogène organique total exprimé en µg équivalent Cl.L⁻¹) correspond à la concentration totale en composés organohalogénés. Dans les EDCH, il s'agit très majoritairement de composés contenant un ou plusieurs atomes de chlore et/ou de brome.

biodégradable (CODB) et de limiter les risques de développement d'un biofilm dans le réseau de distribution. Si le couplage ozonation-filtration sur CAG a été beaucoup développé dans les années 1980, l'ozonation est actuellement moins pratiquée dans les nouvelles filières de production d'EDCH en raison de la formation d'ions bromate et de sous-produits d'oxydation des pesticides plus polaires et plus difficilement éliminables par adsorption sur charbon actif.

3.5.3 Traitement au charbon actif

La filtration sur CAG et en particulier le couplage ozonation-filtration sur CAG est un procédé d'affinage de la qualité des eaux qui a été installé dans de nombreuses unités de production d'EDCH dans les années 1980 et 1990 afin d'éliminer les pesticides et de diminuer le COD. L'élimination du COD ne se fait principalement que par adsorption durant les 30 à 60 premiers jours de mise en service d'un filtre à CAG neuf puis ensuite essentiellement par biodégradation (Bouillot *et al.*, 1992). La filtration biologique sur CAG, généralement précédée d'une ozonation, conduit à des abattements du COD (10 à 30 %), de l'absorbance UV à 254 nm et du potentiel de formation des AHA (10 à 30 %) (Chaiket *et al.*, 2002; Papageorgiou, Papadakis, et Voutsas, 2016; Zhang *et al.*, 2017).

La mise en œuvre du CAP en combinaison avec un procédé de séparation liquide/solide (décantation lamellaire ou ultrafiltration) contribue aussi à diminuer la concentration en COD par adsorption et/ou biodégradation et donc la concentration en précurseurs d'AHA.

3.5.4 Procédés membranaires

Les eaux souterraines contiennent généralement peu de matière organique (COT ou COD < 0,5 à 1 mg.L⁻¹) et génèrent très peu de SPD lors de la chloration. La microfiltration et l'ultrafiltration utilisées pour éliminer la turbidité et la matière organique particulaire sont sans action significative sur la concentration en matière organique dissoute. Combinée avec du charbon actif en poudre (couplage CAP/UF), l'ultrafiltration permet d'éliminer par adsorption les pesticides et la fraction la plus hydrophobe de la matière organique.

En traitement d'eaux de surface, l'ultrafiltration est de plus en plus souvent mise en œuvre après l'étape de clarification afin de garantir un bon abattement des kystes de *Giardia* et des oocystes de *Cryptosporidium* (Jacangelo, Adham, et Laïné, 1995) et une turbidité inférieure à 0,5 NTU. Compte tenu du seuil de coupure des membranes d'UF (> 20000 Da), l'ultrafiltration n'a pas d'action sur le COD (abattement < 5 %) car les composés à haut poids moléculaire ont été éliminés en amont par la clarification.

Avec des seuils de coupure beaucoup plus faibles (100 à 500 Da), la nanofiltration permet d'éliminer des composés dissous et d'obtenir des concentrations en COD de l'ordre de 0,2 à 0,3 mg.L⁻¹ dans le perméat. Lors d'une étude pilote de neuf mois réalisée sur l'usine de Mery-sur-Oise, Agbekodo *et al.* (1994) ont montré que la nanofiltration permet d'obtenir des abattements supérieurs à 90 % sur les paramètres COD, CODB, absorbance UV à 254 nm et potentiels de formation d'AOX et de THM. En comparant les performances de quatre membranes de nanofiltration pour la filtration de quatre eaux de surface à faible turbidité (COD = 1,5 à 3,5 mg.L⁻¹ ; SUVA : 2,5 à 6,2 L.(mg COD)⁻¹.m⁻¹), Siddiqui *et al.* (2000) ont obtenu des taux de rejet de 86 à 93 % pour le COD, 40 à 80 % pour les ions bromure et de 88 à 99 % pour les précurseurs d'AHA.

L'osmose inverse n'est pas employée pour le traitement des eaux douces.

3.5.5 Désinfection par irradiation UV

Les conditions utilisées pour la désinfection des EDCH par irradiation UV (dose UV de 400 J.m² et > 95% des photons émis à $\lambda < 240$ nm absorbés par les gaines de protection en quartz), ne modifient pas d'une manière significative les caractéristiques de la matière organique (paramètres COD, UV254nm, SUVA) (Choi et Choi, 2010) et les potentiels de formation des THM et des AHA lors d'une post-chloration (Ao *et al.*, 2020; Reckhow *et al.*, 2010).

3.5.6 Remplacement du chlore par le dioxyde de chlore

Comme l'ont montré Volk *et al.* (2002), le remplacement du chlore en préoxydation chimique et en désinfection finale par le dioxyde de chlore sur une usine de production d'eau potable alimentée par l'eau d'un lac (COT : 1,1 à 1,9 mg.L⁻¹) a permis de réduire d'une manière très importante les concentrations en sous-produits de chloration dans l'eau traitée (85 % pour les THM et 60% pour les AHA) mais a conduit à la présence de chlorite (jusqu'à 1 mg.L⁻¹) et de chlorate (environ 0,2 mg.L⁻¹) à la sortie des unités de production et dans le réseau de distribution. Le dioxyde de chlore ne peut cependant pas remplacer le chlore pour la désinfection d'eaux produisant trop d'AHA car ces eaux possèdent aussi une forte demande en dioxyde de chlore ce qui pourraient conduire à des concentrations en chlorite supérieures à la valeur réglementaire (Arrêté du 11 janvier 2007 modifié).

3.5.7 Optimisation de la chloration finale

La limitation de la formation de sous-produits de chloration ne doit pas compromettre la désinfection. Afin d'optimiser la chloration dans l'usine de production d'EDCH, le taux de chloration appliqué doit être asservi à la mesure du chlore résiduel en sortie du réservoir ou de la bache de chloration et cette concentration doit être la plus proche possible de la concentration en chlore imposée pour une bonne désinfection. L'hydraulique du réservoir doit être optimisée afin de se rapprocher d'un réacteur piston avec un rapport $t_{10}/\tau \approx 0,7$ déterminé en réalisant une courbe de traçage du réservoir (distribution du temps de séjour) afin de limiter les zones mortes et de surchloration. Le temps t_{10} est le temps pour lequel 10 % de la quantité de traceur injecté dans le réservoir sortent de ce réacteur et τ le temps de séjour moyen de l'eau dans le réservoir est égal au rapport du volume du réservoir sur le débit volumique ($\tau \approx V/Q$) (Legube, 2015).

La concentration en chlore diminue progressivement dans le réseau de distribution car les réactions du chlore avec les composés présents dans l'eau se poursuivent dans le réseau. Le chlore peut aussi être consommé par les dépôts présents dans le réseau. Une rechloration en réseau est parfois nécessaire afin de maintenir une concentration minimale en chlore libre résiduel en tout point du réseau. Afin de limiter la formation de sous-produits de chloration, il est préférable de chlorer la même eau en plusieurs fois et à petites doses de chlore ajouté plutôt qu'en une fois et à forte dose (Legube, 2015).

3.6 Évolution des acides haloacétiques dans le réseau de distribution

La qualité microbiologique de l'eau dans le réseau de distribution doit être garantie jusqu'au robinet du consommateur. Dans le cadre de l'application du plan Vigipirate, les mesures concernant la chloration imposent une teneur minimale en chlore libre de 0,3 mg.L⁻¹ à la sortie des usines de traitement et 0,1 mg.L⁻¹ en tout point des réseaux d'eau potable.

Compte tenu de la présence de chlore libre dans le réseau, les réactions du chlore avec la matière organique se poursuivent dans le réseau car la demande en chlore de l'eau traitée n'est pas satisfaite à la sortie de la bache de chloration. Si les concentrations en chlore libre dans le réseau sont fortes (supérieures à 0,6 mg.L⁻¹), l'activité biologique est inhibée et la consommation de chlore dans le réseau s'accompagne d'une augmentation des concentrations en sous-produits de chloration comme les THM et les AHA (Rodriguez, Sérodes, et Levallois, 2004; Tung et Xie, 2009). En revanche, lorsque la concentration en chlore libre descend en dessous de 0,3 mg.L⁻¹, la croissance bactérienne conduit à une augmentation des concentrations en bactéries hétérotrophes dans l'eau (Tung et Xie, 2009) et à une diminution des concentrations en sous-produits de chloration biodégradables comme les AHA alors que les concentrations en sous-produits de chloration stables chimiquement et non biodégradables comme les THM augmentent ou restent stables (Lebel *et al.*, 1997; Rodriguez *et al.*, 2004; Tung et Xie, 2009). La biodégradation des AHA dans le réseau de distribution dépend de nombreux paramètres. Elle augmente lorsque la concentration en chlore libre descend en dessous de 0,3 mg.L⁻¹, le temps de séjour de l'eau ou la longueur du réseau augmente, le diamètre de la canalisation diminue (à débit d'eau identique) et lorsque la température de l'eau est plus élevée. Les concentrations en AHA en bout de réseau peuvent ainsi être supérieures aux concentrations mesurées en sortie d'usine de production d'EDCH en période froide et inférieures voire nulles en période chaude (Mouly *et al.*, 2008). Par ailleurs, il convient de noter que la biodégradation des AHA le long du réseau de distribution va avoir une influence sur la distribution des AHA, car les AHA ont des biodégradabilités différentes, et sur les corrélations entre les concentrations en THM et les AHA, selon l'importance de l'activité biologique dans le réseau (Mouly *et al.*, 2008).

3.7 Conclusion

Les AHA généralement présents à l'état de traces dans les ressources en eau peuvent être éliminés d'une manière efficace par biodégradation au sein des filtres à CAG si les conditions de filtration (temps de séjour de l'eau et température de l'eau) sont favorables au développement du biofilm. La nanofiltration et l'osmose inverse peuvent aussi être employées pour éliminer les AHA mais ces procédés modifient en même temps la salinité de l'eau. L'interdiction de la préoxydation chimique par le chlore (circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000) a également permis d'éviter la formation des AHA en tête de filière de traitement.

La maîtrise de la concentration en AHA dans les EDCH produites peut être obtenue par des procédés de traitement qui diminuent la concentration en matière organique (clarification, traitement au charbon actif et nanofiltration) et/ou le paramètre SUVA (ozonation) ainsi que par une optimisation de la chloration (mesure de la distribution des temps de séjour de l'eau dans les réservoirs de chloration, ajustement des doses de chlore lors d'une rechloration en réseau).

Les variations journalières de la concentration en COD et de l'absorbance spécifique (paramètre SUVA) des eaux brutes imposent une optimisation en temps réel des taux de traitement et en particulier des doses de coagulant. Une filière classique de production d'EDCH à partir d'eaux de surface (préozonation-clarification-interozonation-filtration sur charbon actif-chloration) permet de diminuer le potentiel de formation d'AHA de l'ordre de 60 à 70 %. Dans le réseau de distribution, les concentrations en AHA et en THM augmentent généralement avec le temps de séjour de l'eau en raison de la présence de chlore libre en début de réseau ou en sortie des postes de rechloration. Contrairement aux THM, la concentration en AHA peut diminuer dans le réseau lorsque la concentration en chlore libre est faible ($< 0,3 \text{ mg.L}^{-1}$) et si d'autres conditions sont favorables à leur dégradation par des micro-organismes (température de l'eau et/ou temps de séjour élevés).

4 Méthodes d'analyses des acides haloacétiques

4.1 Principes analytiques et performances

L'arrêté du 19 octobre 2017 modifié fixe la limite de quantification pour les cinq AHA réglementés dans les EDCH à $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ par substance individuelle, et impose une incertitude relative élargie ($k=2$) maximale de 50 % qui ne devrait pas poser de difficultés techniques majeures pour les laboratoires.

Le dosage de ces AHA dans l'eau fait l'objet d'une méthode d'analyse normalisée NF EN ISO 23631 (2006). Cette méthode, assez lourde à mettre en œuvre, est basée sur une extraction liquide/liquide, une dérivation puis d'un dosage par chromatographie en phase gazeuse (détection CG-DCE et/ou CG-SM). Elle concerne le dalapon ($\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{COOH}$) et six AHA⁴ (dont les cinq de la directive UE 2020/2184 du 16 décembre 2020) avec des limites de quantification de l'ordre de $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$.

Les avancées technologiques récentes permettent désormais de réaliser ces analyses selon des filières analytiques plus simples et notamment une injection directe en chromatographie ionique couplée à la spectrométrie de masse. Ainsi l'US-EPA a publié une méthode d'analyse EPA Method 557 (2009) permettant de doser les neuf AHA de cette expertise avec des limites de quantification de l'ordre de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$. De nouvelles méthodes d'analyse sont toujours en cours de développement et publiées régulièrement dans des journaux internationaux, avec de nouvelles colonnes, de nouveaux éluants de séparation chromatographique et également des détecteurs de masse plus performants. Par exemple, elles permettent, de réduire les temps d'analyse ou diminuer les seuils de quantification dans les eaux (Cheng *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2017).

Au 1^{er} mars 2023, parmi les laboratoires agréés⁵ pour le contrôle sanitaire des eaux, sept possèdent un agrément pour l'analyse de l'AMCA dans les EDCH, deux pour l'AMBA, l'ADBA, l'ADCA et l'ATCA, et un pour l'ABCA et l'ATBA ; aucun laboratoire n'est recensé pour l'ABDCA et l'ADBCA. Les limites de quantification s'étalent de $0,2$ à $20 \mu\text{g.L}^{-1}$ avec une limite de quantification médiane de $3 \mu\text{g.L}^{-1}$. L'incertitude relative élargie ($k=2$) médiane relevée est de 36 %.

4.2 Conservation et prétraitement des échantillons

Les échantillons sont généralement prélevés dans des flacons en verre brun contenant un stabilisant (thiosulfate de sodium ou chlorure d'ammonium) qui a pour rôle d'éliminer le résiduel d'oxydant présent dans les échantillons d'eaux de consommation et éviter la formation d'AHA dans les flacons de prélèvement. Cette stabilisation des échantillons doit être impérativement réalisée sur le terrain. Les échantillons sont ensuite conservés en chambre

⁴ AMCA, ADCA, ATCA, AMBA, ADBA, ATBA

⁵ <https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-laboratoires-agreés-pour-le-contrôle-sanitaire-des-eaux>

froide et doivent être analysés dans les 14 jours suivant le prélèvement (EPA Method 557, 2009).

4.3 Difficultés analytiques et interférences

Les solvants et réactifs (comprenant également l'eau) constituent une source de contamination potentielle, qu'il convient de maîtriser par l'analyse régulière de blancs analytiques qui doivent rester inférieurs à un tiers de la limite de quantification.

Des interférences peuvent être rencontrées en fonction de la matrice analysée, celles-ci peuvent inhiber ou exalter le signal lors de l'ionisation chimique dans le détecteur de masse et aboutir à une sous ou surévaluation du résultat. Le recours à des étalons internes marqués permet de limiter ce risque. L'application des critères d'identification généralement retenus pour la spectrométrie de masse (temps de rétention, deux ions spécifiques et ratio) permet d'éliminer les principaux risques d'interférence dont les erreurs d'identification.

Une dégradation de l'ADBCA et l'ATBA peut être observée, c'est pourquoi le passeur doit être réfrigéré afin de maintenir les échantillons à une température d'environ 10°C et la colonne doit être thermostatée.

Les ions chlorite (ClO_2^-) qui peuvent être présents dans le système de distribution de l'eau potable qui utilise le dioxyde de chlore (ClO_2) comme désinfectant, peuvent entraîner une diminution ou un élargissement du signal de l'AMCA (coélution de ClO_2^- avec l'AMCA).

4.4 Conclusion

L'arrêté du 19 octobre 2017 modifié fixe la limite de quantification pour les cinq AHA réglementés dans les EDCH à 4 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ par substance individuelle. Le dosage de ces AHA dans l'eau fait l'objet d'une méthode d'analyse normalisée NF EN ISO 23631 (2006). Les récents progrès technologiques permettent la mise en œuvre de filières analytiques plus simples avec notamment une injection directe en chromatographie ionique couplée à la spectrométrie de masse permettant d'atteindre une limite de quantification plus basse de l'ordre de 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Des comparaisons inter laboratoires sont désormais disponibles pour les neuf AHA de cette expertise.

Au 1^{er} mars 2023, parmi les laboratoires agréés pour le contrôle sanitaire des eaux, sept possèdent un agrément pour l'analyse de l'AMCA dans les EDCH, deux pour l'AMBA, l'ADBA, l'ADCA et l'ATCA, et un pour l'ABCA et l'ATBA ; aucun laboratoire n'est recensé pour l'ABDCA et l'ADBCA. Ce faible nombre de laboratoires agréés peut être expliqué par une intégration récente des AHA dans le contrôle sanitaire avec une mise en application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2026.

5 Évaluation des expositions aux acides haloacétiques par les eaux destinées à la consommation humaine

5.1 Concentrations en acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine

Les concentrations en AHA dans les EDCH sont dépendantes des pratiques de désinfection et des procédés de traitement de l'eau, qui peuvent varier d'un pays à l'autre. En France, la recherche de cinq AHA n'est obligatoire dans le cadre du contrôle sanitaire des EDCH qu'à compter du 1^{er} janvier 2026 (Arrêté du 11 janvier 2007 modifié). Ainsi, à ce jour, les données disponibles sur les concentrations en AHA dans les EDCH issues de la base du système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux) sont parcellaires et issues d'investigations menées au niveau local sans connaissance précise du contexte de réalisation de ces analyses. Leur description a donc été complétée par les résultats de la campagne exploratoire menée par le LHN de l'Anses en 2016-2017 (Anses, 2020).

Concernant les eaux traitées, il n'a pas été possible de distinguer les données disponibles en sortie d'usine de potabilisation (TTP) de celles des unités de distribution (UDI). Elles sont donc traitées et considérées conjointement dans le cadre de cette analyse.

5.1.1 Base de données SISE-Eaux

Les données utilisées proviennent de la base de données SISE-EAUX du ministère en charge de la santé. Cette base est alimentée à partir des données recueillies par les Agences régionales de santé (ARS), notamment dans le cadre du contrôle sanitaire des EDCH.

Une extraction à partir des données de la base SISE-Eaux a été obtenue auprès du ministère en charge de la santé afin de collecter les concentrations mesurées disponibles pour les neuf AHA d'intérêts ainsi que certains paramètres physico-chimiques dans les EDCH distribuées en réseau entre 2011 et 2020. Les résultats relatifs à ces paramètres physico-chimiques n'ont finalement pas été exploités dans l'analyse, le manque de données disponibles pour les AHA ne permettant pas la réalisation de corrélations avec ces paramètres. Les caractéristiques détaillées de cette extraction et le traitement appliqué aux données sont exposés en annexe 2.

L'extraction a fourni 988 résultats relatifs aux AHA, correspondant à 157 échantillons d'EDCH (87 en TTP et 70 en UDI) (Tableau 5). Des informations sont disponibles pour les neuf AHA avec une légère sur-représentation de l'AMCA avec 156 analyses, et entre 99 et 107 pour les autres AHA. Ces échantillons proviennent de seulement six départements dont cinq en Pays-de-Loire et ont été recueillis en 2011 (27 échantillons), 2012 (81 échantillons), 2017 (48 échantillons) ou 2018 (un échantillon).

► Limites de quantification

Le tableau 4 présente les valeurs des différentes limites de quantification en fonction des paramètres d'intérêt. Ces limites de quantification sont extrapolées à partir des résultats exprimés comme non quantifiés dans la base SISE-EAUX. Les limites de quantification de

quatre AHA sur neuf peuvent varier en fonction du laboratoire réalisant l'analyse (AMCA, AMBA, ADBA, ABCA).

Tableau 4 : Limites de quantification observées dans la base SISE-Eaux pour la recherche d'AHA entre 2011 et 2020

Paramètres	Limites de quantification ($\mu\text{g.L}^{-1}$)
AMCA	0,2 - 4,0 - 5,0 - 25,0
AMBA	1,0 - 2,0
ADBA	1,0 - 2,0
ADCA	2,0
ATCA	2,0
ATBA	10,0
ADBCA	10,0
ABCA	1,0 - 2,0
ABDCA	5,0

► Analyse descriptive des données

La présence de données censurées, c'est à dire inférieures à la limite de quantification (LoQ), a été prise en compte en employant deux hypothèses :

- Une hypothèse haute où toutes les données censurées sont remplacées par la limite de quantification identifiée.
- Une hypothèse basse où ces mêmes données censurées sont remplacées par 0.

Ces deux hypothèses ont été appliquées aux résultats d'analyse individuelle des neuf AHA, mais pas aux résultats concernant les concentrations en AHA5 (somme des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA, AMBA et ADBA) et AHA9 (somme des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA, AMBA, ADBA, ATBA, ABCA, ABDCA et ADBCA) qui ont été présentées en excluant les valeurs non quantifiées. En plus d'une description des données disponibles, cette analyse a pour objectif d'effectuer, si possible, une comparaison entre les concentrations existantes et une valeur guide afin de déterminer si un risque existe ou non pour la population (cf § 9). Le tableau 5 présente les résultats de l'analyse descriptive, entre 2011 et 2020, pour la recherche d'AHA individuels et de la somme d'AHA.

Tableau 5 : Résultats de l'analyse descriptive, entre 2011 et 2020, pour la recherche d'AHA dans les six départements concernés. (Source : base SISE-Eaux)

Paramètre	AMCA	ADCA	ATCA	AMBA	ADBA	ATBA	ABCA	ABDCA	ADBCA
PLV (Nombre de prélèvements)	156	107	107	105	105	99	105	105	99
Résultats quantifiés (%)	14,7	1,0	41,1	0,0	23,8	1,0	1,0	14,3	0,0
Nombre d'UDI investigués	14	13	13	13	13	13	13	13	13
Médiane Hypothèse Basse ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
P95 Hypothèse Basse ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	5,7	0,0	8,0	0,0	2,9	0,0	0,0	8,5	0,0
Médiane Hypothèse Haute ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	5,0	2,0	2,0	1,0	1,0	10,0	1,0	5,0	10,0
P95 Hypothèse Haute ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	25,0	2,0	8,0	2,0	2,9	10,0	2,0	8,5	10,0
Maximum ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	28,0	12,3	20,0	NA**	3,7	10,0	3,7	14,0	NA

*Non applicable

Le nombre de prélèvements pour la recherche d'AHA varie de 99 (ADBCA) à 156 (AMCA). L'AHA plus fréquemment retrouvé est l'ATCA avec 41,0 % de résultats quantifiés suivi de l'ADBA, l'AMCA et enfin l'ABDCA avec 23,8 ; 14,7 et 14,3 % de résultats quantifiés respectivement. Parmi ces AHA, les concentrations maximales mesurées concernent l'AMCA et l'ATCA et dépassent les 20 µg.L⁻¹. L'ABDCA a été quantifié à une concentration pouvant aller jusqu'à 14,0 µg.L⁻¹. Enfin, parmi les échantillons contenant de l'ADBA, aucun n'en contenait plus de 3,7 µg.L⁻¹. Il est à noter que pour certains AHA, les limites de quantification peuvent se montrer élevées (jusqu'à 25 µg.L⁻¹ pour l'AMCA), et peuvent également varier en fonction du laboratoire réalisant l'analyse.

Cinq AHA sont peu ou pas retrouvés dans les échantillons prélevés. En effet, seulement 1% des prélèvements effectués pour la recherche d'ADCA, ATBA et d'ABCA ont pu être quantifiés, à des teneurs maximales de 12,3 ; 10 et 3,7 µg.L⁻¹. Concernant la recherche d'AMBA et d'ADBCA, aucun résultat n'a pu être quantifié parmi les 105 et 99 prélèvements, respectivement, effectués.

Lorsque la concentration en AHA5 et AHA9 est calculée pour chaque prélèvement contenant au moins un AHA quantifié, la valeur réglementaire de 60 µg.L⁻¹ applicable au 1er janvier 2023 n'est jamais dépassée. La somme maximale observée est de 44,0 µg.L⁻¹ pour les AHA5 et de 52,5 µg.L⁻¹ pour les AHA9.

5.1.2 Campagne nationale exploratoire du laboratoire d'hydrologie de Nancy (2016-2017)

Le LHN a réalisé en 2016-2017 une campagne nationale d'analyse des neuf AHA bromés et chlorés dans les ressources utilisées pour la production d'EDCH (eaux brutes) et dans les eaux traitées (soit en sortie de station de traitement, soit au robinet du consommateur). Au total, 278 échantillons d'eaux brutes et 285 échantillons d'eau traitée ont ainsi été prélevés sur l'ensemble du territoire (métropole et départements et régions d'outre-mer (DROM)). La méthode d'analyse utilisée dans le cadre de cette campagne est basée sur une chromatographie ionique couplée à un spectromètre de masse (Anses, 2020). Le détail sur les moyens mis en œuvre et l'organisation (méthode d'analyse, protocole d'échantillonnage) de cette campagne sont disponibles dans le rapport de l'Anses (2020)⁶. La limite de quantification associée à l'analyse de chacun des AHA est de 5 µg.L⁻¹ et les incertitudes relatives élargies (k=2⁷) sont de l'ordre de 20 %.

► Eaux brutes

Le Tableau 6 présente la répartition des concentrations des différents AHA dans les échantillons d'eaux brutes.

⁶ <https://www.anses.fr/fr/content/pr%C3%A9sentation-et-missions-du-laboratoire-hydrologie-de-nancy>

⁷ La facteur d'élargissement k=2 correspond à un intervalle de confiance des résultats de 95 %

Tableau 6 : Nombre de résultats par classe de concentration pour chaque acide haloacétique dans les eaux brutes (Anses, 2020)

	AMCA	ADCA	ATCA	AMBA	ADBA	ATBA	ABCA	ABDCA	ADBCA
Résultats non quantifiés inférieurs à 5 µg.L ⁻¹	278	278	277	278	277	277	278	269	278
Résultats compris entre 5 et 20 µg.L ⁻¹	0	0	1	0	1	1	0	5	0
Résultats supérieurs à 20 µg.L ⁻¹	0	0	0	0	0	0	0	4	0

Dans les eaux brutes, quatre AHA sur neuf ont été retrouvés à des concentrations au dessus de la limite de quantification de 5 µg.L⁻¹. L'ATCA, l'ADBA et l'ATBA ont été quantifiés une seule fois à des concentrations de 8,7 ; 6,5 et 6,6 µg.L⁻¹, respectivement. L'ABDCA est l'AHA retrouvé le plus fréquemment (3 % d'échantillons positifs) et à une concentration maximale de 44 µg.L⁻¹.

Moins de 10% des ressources présentent une concentration en AHA supérieure à la limite de quantification (< 5 µg.L⁻¹). La plupart des échantillons positifs sont des eaux d'origine souterraine (neuf échantillons sur 12). Les résultats positifs pourraient être liés à des chlorations à la crépine en amont du point de prélèvement de l'échantillon d'eau.

► Eaux traitées

Le tableau 7 présente la répartition des concentrations des différents AHA dans les échantillons d'eau traitée.

Tableau 7 : Nombre de résultats par classe de concentration pour chaque acide haloacétique dans les eaux traitées (Anses, 2020)

	AMCA	ADCA	ATCA	AMBA	ADBA	ATBA	ABCA	ABDCA	ADBCA
Résultats non quantifiés inférieurs à 5 µg.L ⁻¹	285	265	265	285	281	284	281	273	283
Résultats compris entre 5 et 20 µg.L ⁻¹	0	16	13	0	4	1	4	10	2
Résultats supérieurs à 20 µg.L ⁻¹	0	4	7	0	0	0	0	2	0

Parmi les AHA réglementés, si les 2 acides monohalogénés AMBA et AMCA n'ont jamais été quantifiés, les espèces dihalogénées ADCA et ATCA sont celles qui sont le plus fréquemment quantifiées à des teneurs pouvant aller jusqu'à 36,4 et 38,9 µg.L⁻¹, respectivement. C'est l'ABDCA qui a été ensuite retrouvé le plus fréquemment et à des teneurs pouvant aller jusqu'à 27,2 µg.L⁻¹. Enfin, on retrouve plus ponctuellement les autres AHA dans les eaux traitées (un à quatre échantillons positifs) à des concentrations maximales variant de 5,6 à 8,9 µg.L⁻¹.

Sur les 285 échantillons d'eaux traitées analysés, 44 présentent des concentrations supérieures à la limite de quantification pour au moins un AHA. La plupart de ces échantillons positifs sont des eaux d'origine superficielle (29 échantillons sur 44) ce qui peut probablement s'expliquer par les teneurs en matière organique plus élevées dans ces eaux que dans les eaux souterraines (Anses, 2020).

Pour trois échantillons d'eau traitée, issus de points d'intérêt⁸ d'origine superficielle, la concentration en AHA5 dépasse la limite de qualité de 60 µg.L⁻¹.

► **Corrélation entre AHA, THM et COT**

Une association entre les résultats obtenus concernant les AHA et les valeurs moyennes de THM et COT a été effectuée par le LHN. Les analyses de COT et THM n'ayant pu être réalisées simultanément dans le cadre de cette campagne, il a été décidé d'associer aux résultats des AHA les valeurs moyennes de THM4 (somme des 4 THM = TCM (chloroforme), bromoforme, dibromochlorométhane et bromodichlorométhane) et COT, issues de la base de données SISE-Eaux d'alimentation pour chaque point de prélèvement. Au total, sur les 285 échantillons d'eaux traitées analysés, 141 résultats pour les THM4 et 138 pour le COT ont ainsi pu être appariés. Les concentrations en AHA5 augmentent lorsque celles en COT et THM augmentent, en particulier lorsque les teneurs en THM sont supérieures à 20 µg.L⁻¹ ou lorsque les teneurs en COT sont supérieures à la référence de qualité de 2 mg.L⁻¹ (Anses, 2020). Une matrice de corrélation entre les AHA, THM et COT est disponible dans le rapport du LHN. Une corrélation positive a été retrouvée entre AHA5 ou AHA9 et THM ou COT. Une corrélation positive entre certaines espèces de THM et d'AHA (exemple : bromoforme/ADBA (0,7), chloroforme/ATCA (0,61)) et une corrélation inverse entre les espèces bromées et chlorées illustrent l'impact de la présence de bromures sur la spéciation des différents sous-produits de désinfection.

5.1.3 Données d'exposition aux acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine à l'étranger

De nombreuses publications donnent des valeurs de concentrations en AHA dans les EDCH mais peu d'études ont mesuré les concentrations en AHA9 et donné des informations permettant d'expliquer la distribution des AHA en lien avec la concentration en ions bromure ou la distribution des THM. Beaucoup de données européennes et américaines concernent aussi des EDCH qui ont été désinfectées par la monochloramine seule ou par une combinaison de chlore et de monochloramine (pratique non autorisée en France). Quelques exemples d'études concernant les concentrations des neuf AHA dans des EDCH désinfectées par une chloration finale seront présentés ci-dessous.

Les concentrations en AHA9 mesurées en Ecosse, dans les eaux produites par trois usines de production d'EDCH à partir d'eaux de surface (échantillons prélevés en sortie d'usine et en réseau durant trois saisons) ont été comprises entre 12 et 134 µg.L⁻¹ (médiane : 44 µg.L⁻¹) avec des concentrations en di-AHA et tri-AHA du même ordre de grandeur (Goslan *et al.*, 2009). Parsons et Goslan (2011) ont réalisé six campagnes de mesures d'AHA9 (entre octobre 2009 et mars 2011) à la sortie de sept usines de production d'eau potable en Angleterre et au Pays de Galles (six usines alimentées par des eaux de surface). Les analyses ont montré que les concentrations en AHA9 étaient comprises entre 4 et 33 µg.L⁻¹ (médiane, P25 et P75 : 15, 12 et 19 µg.L⁻¹) en sortie d'usine et entre 8 et 75 µg.L⁻¹ (médiane, P25 et P75 : 20, 17 et 36

⁸ Point de prélèvement proposé par les ARS et retenu en fonction de la vulnérabilité des sites.

$\mu\text{g.L}^{-1}$) dans le réseau de distribution (AHA prépondérants : ADCA et ATCA représentant plus de 80 % des AHA9).

En Espagne, les concentrations moyennes en AHA9 mesurées dans 18 échantillons d'eau du robinet provenant de quatre régions étaient comprises entre 3,7 et 88,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (concentrations moyennes : entre 3,1 et 50,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ selon la région) (Villanueva, Kogevinas et Grimalt, 2003). Les contributions des trois AHA chlorés, des AHA5 et des quatre AHA non réglementés (ABCA, ABDCA, ADBCA et ATBA) à la concentration en AHA9 ont respectivement été comprises entre 11 et 72%, 51 et 81 % et entre 20 et 45 % selon la région. Cette très forte proportion des quatre AHA non réglementés (jusqu'à 45%) qui a aussi été mesurée dans les EDCH produites dans des petites îles entourant l'île principale de Taïwan est expliquée par la présence de fortes concentrations en ions bromure ($>500 \mu\text{g.L}^{-1}$) dans les ressources en eau (Chang *et al.*, 2010).

Au Canada, des analyses des neuf AHA ont été faites durant la période 2000-2007 dans les EDCH (quatre échantillons par an durant cinq à sept ans, N = 1894) de huit provinces du Canada alimentées par 2032 usines de production d'EDCH (Chowdhury *et al.*, 2011). Les concentrations moyennes en AHA9 calculées pour chaque province ont été comprises entre 28,6 et 116,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (P90 : 65,5 à 232,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$). La distribution des AHA a montré que la contribution des trois AHA chlorés au paramètre AHA9 a été comprise entre 86 et 98 % (moyenne 94,6 % ; % massique) avec une très forte prédominance de l'ATCA (55 à 76 %, concentrations moyennes : 18,7 à 65,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et l'ADCA (20 à 38 %, 7,6 à 44,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et une très faible participation de l'AMCA (2,3 à 5,2 %, 1,2 à 4,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Les contributions mineures des AHA bromés dans le paramètre AHA9 (AMBA : 0,2 à 1,9 % ; ADBA : 0,2 à 2 %) s'expliquent par la très faible concentration en ions bromure (non mesurée) dans les eaux étudiées et démontrée par le fait que le chloroforme est le THM largement prépondérant dans les analyses de THM (CHCl_3 : 74 à 97 % des THM totaux). Les analyses d'eaux de distribution prélevées dans neuf réseaux de distribution (comprenant des réservoirs et des postes de chloration) de la province de Québec (46 points de prélèvement, une analyse mensuelle durant deux ans) ont donné des concentrations moyennes en AHA9 dans les neuf réseaux comprises entre 25 et 115 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (médianes comprises 23 et 145 $\mu\text{g.L}^{-1}$) ainsi qu'une très grande variation spatio-temporelle des concentrations en AHA9 dans les EDCH (Legay *et al.*, 2010).

En Chine, les analyses de 155 échantillons d'eau de distribution (cinq campagnes de prélèvement dans trois villes chinoises alimentées par 10 usines de production d'eau potable, ($[\text{Br}^-]$: 38 – 129 $\mu\text{g.L}^{-1}$), ont donné des concentrations médianes relativement faibles en AHA9 (médiane : 8,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$; intervalle interquartile : 3,0 – 16,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et en THM (médiane : 17,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$; intervalle interquartile : 7,9 - 24,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et une très forte contribution de l'ADCA et l'ATCA à la concentration totale en AHA ($> 85 \%$) dans les eaux contenant les plus faibles concentrations en ions bromure ($< 70 \mu\text{g.L}^{-1}$) (Gan *et al.*, 2013). Des résultats similaires ont été obtenus par Zhou *et al.* (2019) pour l'analyses de 64 eaux de distribution de huit comtés chinois. Les concentrations totales en AHA et en THM ont été respectivement comprises entre 5,8 et 38,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (médiane : 15,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et entre 9,1 et 40,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (médiane : 23,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$) avec une très forte contribution de l'ADCA et de l'ATCA à la formation des AHA (90 %) et de CHCl_3 à la formation des THM (82 %) en raison des faibles concentrations en ions bromure dans les eaux (entre 1,1 et 11 $\mu\text{g.L}^{-1}$).

5.1.4 Conclusion

Concernant les données SISE-EAUX relatives aux eaux traitées, l'AHA le plus fréquemment retrouvé est l'ATCA avec 41,0 % de résultats quantifiés suivi de l'ADBA, l'AMCA et enfin l'ABDCA avec respectivement 23,8 ; 14,7 et 14,3 % de résultats quantifiés. Parmi ces AHA, les concentrations mesurées les plus élevées concernent l'AMCA et l'ATCA et dépassent les 20 $\mu\text{g.L}^{-1}$. L'ABDCA a été quantifié à une concentration pouvant aller jusqu'à 14,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Cinq AHA (ADCA, ATBA et d'ABCA, AMBA, ADBCA) sont peu ou ne sont pas retrouvés dans les échantillons prélevés.

Concernant la campagne exploratoire de l'ANSES, quatre AHA sur neuf (ATCA, ADBCA, ATBA, ABDCA) sont quantifiés dans les eaux brutes à des concentrations au-dessus de la limite de quantification de 5 $\mu\text{g.L}^{-1}$; l'ABDCA est l'AHA retrouvé le plus fréquemment. La plupart des échantillons positifs ont été retrouvés dans les eaux traitées d'origine superficielle : l'ADCA, l'ATCA et l'ABDCA y sont les plus fréquemment quantifiés avec des concentrations maximales pouvant aller respectivement jusqu'à 36,4 ; 38,9 et 27,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Le dépassement de la limite de qualité de 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme des cinq AHA (de la directive européenne) n'est observé que pour trois échantillons d'eau traitée issus de points d'intérêt d'origine superficielle. Des concentrations en AHA plus élevées sont relevées en présence de teneurs importantes en COT et THM4, en particulier lorsque les teneurs en COT sont supérieures à la référence de qualité de 2 mg.L^{-1} ou lorsque les teneurs en THM4 sont supérieures à 20 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Une corrélation positive est observée entre les espèces chlorées ou bromées de THM et d'AHA. Par ailleurs, la corrélation négative observée entre les espèces bromées et chlorées illustre l'impact de la présence d'ions bromure sur la spéciation des différents SPD.

Les données bibliographiques internationales concernant les concentrations de sous-produits de chloration dans les EDCH indiquent que l'ADCA, l'ATCA et le chloroforme (CHCl_3) sont très majoritaires (> 80 % des paramètres AHA5 et AHA9 et THM totaux) dans les eaux contenant de faibles concentrations d'ions bromure (< 20-30 $\mu\text{g.L}^{-1}$). En revanche, dans le cas particulier d'eaux chargées en ions bromure (> 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$, biseaux salés, pollution par des mines de sel, ...), la chloration conduit principalement à la formation d'AHA bromés. Les concentrations des quatre AHA non réglementés (ABCA, ABDCA, ADBCA et ATBA) peuvent alors représenter une fraction importante (20 à 45 %) des AHA9.

5.2 Evaluation des sources d'exposition par voie orale autre que les eaux destinées à la consommation humaine

5.2.1 Exposition par les boissons et les aliments

Les AHA ne sont pas naturellement présents dans les fruits, les légumes et les céréales. En revanche, le contact des fruits et légumes avec de l'eau chlorée (opérations de lavage, désinfection, rinçage, blanchiment, cuisson, etc.), et l'utilisation d'EDCH pour la préparation de boissons et pour la mise en conserves peuvent conduire à la présence d'AHA dans les boissons et les aliments, soit par adsorption/absorption des AHA présents dans l'EDCH par

les aliments, soit par réaction du chlore libre résiduel avec les constituants organiques des fruits et légumes.

Un mauvais rinçage des équipements des industries agroalimentaires désinfectés par de l'hypochlorite de sodium et l'existence d'une dilution frauduleuse de certains aliments par de l'EDCH chlorée ont aussi été évoqués pour expliquer la présence de traces d'ADCA et d'ATCA ($< 2 \mu\text{g.L}^{-1}$ ou $< 2 \mu\text{g.kg}^{-1}$) dans du lait cru et des produits laitiers (Cardador et Gallego, 2016).

5.2.1.1 Exposition par les boissons chaudes préparées avec de l'EDCH chlorée

Les boissons chaudes (thé, café, tisanes) peuvent être préparées avec de l'EDCH chlorée. Plusieurs études ont montré que la concentration et la distribution des AHA dans l'eau peuvent changer lorsque la température de l'EDCH chlorée dépasse $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Wu *et al.*, 2001). Les AHA n'étant pas volatils à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, toute variation de concentration en AHA lors de l'ébullition d'une EDCH chlorée est attribuée à des réactions chimiques (hydrolyse, décarboxylation, halogénéation).

Les données bibliographiques sur la stabilité des solutions contenant des AHA dans l'eau pure montrent que l'AMCA et les acides dihalogénés (ADCA, ABCA et ADBA) sont très stables dans l'eau bouillante (décomposition < 10 à 20% après 60 min d'ébullition) alors que les AHA trihalogénés bromés (ABDCA, ADBCA et ATBA) sont totalement décomposés après une minute d'ébullition (Wu *et al.*, 2001 ; Raymer et Michael, 2010). En ce qui concerne l'AMBA et l'ATCA, ces études montrent qu'ils sont décomposés à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec des cinétiques plus lentes (rendements de décomposition après 5 min d'ébullition : environ $15-20\%$ pour l'AMBA et 30 à 45% pour l'ATCA).

Les données concernant l'ébullition d'EDCH chlorée contenant une concentration résiduelle de chlore libre (Wu *et al.*, 2001 ; Krasner et Wright 2005 ; Levesque *et al.*, 2006 ; Raymer et Michael, 2010 ; Zhao *et al.*, 2022) montrent qu'une ébullition de 5 min n'a pas d'incidence significative sur la concentration totale en AHA (variation : < 10 à 15%). A l'inverse, l'ébullition a une action importante sur les concentrations en ADCA et en ATCA représentant très souvent les deux principaux AHA dans les EDCH chlorées. Ainsi, lors d'une ébullition, la concentration en ADCA augmente de l'ordre de 30% tandis que la concentration de ATCA tend à diminuer de l'ordre de 30 à 45% . Compte tenu de leur très faible stabilité à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, les acides trihalogénés bromés (ABDCA, ADBCA et ATBA) éventuellement présents dans l'EDCH chlorée sont décomposés durant l'ébullition.

Aucune donnée sur l'évolution des concentrations en AHA et en chlore libre résiduel n'a été retrouvée concernant les EDCH chlorées portées à des températures inférieures à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entre 75 et $95\text{ }^{\circ}\text{C}$), couramment employées pour la préparation des boissons chaudes. Les données obtenues à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ indiquent cependant que la concentration totale en AHA est du même ordre de grandeur que celle initialement présente dans l'EDCH chlorée employée pour la préparation des boissons chaudes. Seule la distribution des AHA varie (augmentation de la concentration en ADCA, diminution de la concentration en ATCA et élimination partielle ou totale des AHA trihalogénés bromés). Le chlore libre initialement présent dans l'EDCH chlorée (concentration de l'ordre de $0,2$ à $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$) devrait être en grande partie éliminé et ne devrait donc pas conduire à des productions significatives d'AHA par des réactions avec les composés organiques du thé, du café ou des tisanes (Li *et al.*, 2021).

5.2.1.2 Exposition par les jus de fruits, boissons rafraîchissantes sans alcool (BRSA) et bières

Reimann, Grob et Frank, (1996b) ont mesuré des concentrations comprises entre 0,2 et 2,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'AMCA et entre 1,5 et 15,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'ADCA dans la bière.

Cardador et Gallego (2015) ont analysé 10 AHA (un AHA iodé (l'acide monoiodoacétique), et les neuf AHA bromés et chlorés) dans 135 boissons comprenant 80 jus de fruits et nectars achetés très majoritairement en Espagne (dont 11 jus de fruits purs (0 % d'eau ajouté), 37 jus de fruits reconstitués et 32 nectars de fruits (50 à 60 % d'eau)) ainsi que 55 BRSA (90 à 95 % d'eau ajoutée). Les analyses ont détecté la présence d'AHA dans 126 boissons dont deux purs jus de fruits ($> 0,05 \mu\text{g.L}^{-1}$). Les BRSA préparées à partir d'eau minérale naturelle et neuf purs jus de fruits ne contiennent pas d'AHA. En revanche, l'ADCA et le l'ATCA ont été détectés dans toutes les boissons préparées avec de l'EDCH chlorée. L'ADCA et l'ATCA représentent les deux AHA majoritaires et leurs concentrations restent constantes dans les boissons durant 2 à 3 mois. Les concentrations totales en AHA ont été mesurées dans 37 jus de fruits reconstitués (de 0,5 à 31 $\mu\text{g.L}^{-1}$, moyenne : 4,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$), 32 nectars (de 0,2 à 22 $\mu\text{g.L}^{-1}$, moyenne : 6,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$), et dans 55 BRSA (de 0,3 à 73 $\mu\text{g.L}^{-1}$, moyenne : 12 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Les plus fortes concentrations en AHA ont été trouvées dans les BRSA : 5 « tonic » (de 17 à 73 $\mu\text{g.L}^{-1}$, moyenne 40,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et dans quatre sodas (de 26 à 46 $\mu\text{g.L}^{-1}$, moyenne 33,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et ces concentrations peuvent être supérieures à celles rencontrées dans les EDCH.

5.2.1.3 Exposition aux acides haloacétiques par aliments

Reimann, Grob et Frank (1996b) ont mesuré les concentrations en AHA chlorés dans des légumes crus (AMCA : 0,7-5,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$; ADCA : 0,9-3,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ et ATCA : 0,2-5,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), des céréales (AMCA : 1,7-13,2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$; ADCA : 0,6-11,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ et ATCA : 1,6-4,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) et dans des farines et le pain (AMCA : 2,3-11,8 $\mu\text{g.kg}^{-1}$; ADCA : 0,8-19,8 et ATCA : $< 0,6 \mu\text{g.kg}^{-1}$ (farines) et $< 1,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ (pain) et n'ont pas détecté ces AHA dans des fruits et des tomates.

Raymer et Michael (2010) ont détecté la présence de quatre à sept AHA dans cinq aliments (poulet, haricots verts et carottes congelés, haricots secs, pâtes) cuits dans de l'eau pure exempte d'AHA. Les deux AHA prépondérants après cuisson ont été l'ADCA (31 à 100 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) et l'ATCA (19-84 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), les plus fortes teneurs étant mesurées dans les légumes. Après cuisson dans de l'eau pure dopée par neuf AHA (50-500 $\mu\text{g.L}^{-1}$ selon l'AHA), les analyses montrent en particulier que 48 à 85 % de l'ADCA introduit dans l'eau de cuisson se retrouve dans les légumes cuits contre 0 à 62 % pour l'AMCA, 24 à 33 % pour l'ATCA, 35 à 40 % pour l'ABCA et 51 à 60 % pour l'ADBA. Les pâtes ont retenu moins d'AHA (1,8 à 11 %) que les légumes. L'ADBCA et l'ATBA sont absents de tous les aliments après cuisson. Après un trempage de cinq minutes de la laitue dans de l'eau pure dopée par neuf AHA (50-500 $\mu\text{g.L}^{-1}$ selon l'AHA), les auteurs ont montré que 1,8 à 7,8 % des AHA ajoutés dans l'eau se retrouvent dans la laitue (absorption ou adsorption).

Le *Committee on Toxicity of Chemicals* (CTC) a réalisé en 2005 une campagne d'analyses de sous-produits de chloration dans 12 échantillons de laitue ensachée et prête à consommer et représentatifs des divers fournisseurs en Angleterre (CTC, 2006). Les analyses ont détecté la présence d'ADCA et/ou d'ATCA dans huit échantillons sur les 12 avec une concentration maximale de 83,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (somme des deux AHA) dans une laitue et des concentrations variant de 14 à 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ dans les sept autres.

Plusieurs campagnes d'analyses ont été menées par l'Université de Cordoba en Espagne sur un grand nombre d'échantillons de légumes, salades composées, lait et produits laitiers, et

conserves (Tableau 8) . L'analyse de 40 légumes non transformés (trois oignons, quatre carottes, trois poivrons verts, 10 chicorées, 10 laitues, 10 épinards) et de 60 salades mixtes prêtes à consommer composées de trois à cinq ingrédients (laitue, chicorée, carottes épinards, chou rouge) ont montré la présence d'AHA dans 13 échantillons de légumes et 10 salades composées (ADCA, ATCA, ABCA, ADCA et ABDCA). La concentration totale en AHA a été comprise entre 0,5 et 55,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (moyenne de 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) avec une prédominance très large d'ADCA et d'ATCA (> 90 % de la concentration en AHA). En ne tenant pas compte des quatre concentrations les plus élevées en AHA (> 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), la concentration totale en AHA dans les 23 échantillons positifs descend à 4,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (Cardador et Gallego, 2012).

Des AHA ont été détectés (Cardador *et al.*, 2015 et 2016) dans quatre fromages frais espagnols (moyenne : 16,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) et dans une sélection de fromages européens à des concentrations totales ne dépassant pas 22 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Cardador et Gallego (2016) ont détecté la présence de traces d'AHA (< 1,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$) dans 20 % des échantillons de lait et de produits laitiers testés. Cardador et Gallego (2017) ont également observé la présence d'AHA dans 44 conserves de légumes sur les 75 conserves analysées avec des concentrations plus élevées dans la phase liquide que dans les légumes. Les concentrations en AHA mesurées dans les légumes sont faibles de 0,4 à 7,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (moyenne 2,4 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) et un rinçage par de l'EDCH n'élimine que 10 à 20 % des AHA.

Une étude récente (Lin et Tsai, 2022) sur l'analyse de 92 ingrédients issus de 25 salades composées très peu transformés et prêts à consommer (comprenant au total 18 légumes et 10 fruits) vendus à Taïwan a montré que l'ADCA est l'AHA le plus souvent détecté (12 %) et que les concentrations maximales retrouvées sont de l'ordre de 206 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ pour l'AMCA dans les légumes (chou rouge) et de 27 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ pour l'ABDCA dans les fruits (pastèque).

Tableau 8 : Concentrations en AHA mesurées par Cardador *et al.* ; dans des boissons et des aliments

	N	N positifs	Gamme [AHA] ($\mu\text{g.kg}^{-1}$ ou $\mu\text{g.L}^{-1}$)	[AHA] Moyenne ($\mu\text{g.kg}^{-1}$ ou $\mu\text{g.L}^{-1}$)	Référence
40 légumes non transformés et 60 salades composées prêtes à consommer	100	23	< 0,5 - 55	10	Cardador et Gallego (2012)
11 jus de fruits purs, 37 jus de fruits reconstitués et 32 nectars	80	67	0,2 - 31	5,7	Cardador et Gallego (2015)
55 BRSA	55	55	0,3 - 73	12	Cardador et Gallego (2015)
Fromages frais espagnols	4	4	6,1-21,9	16,4	Cardador <i>et al.</i> (2015)
22 variétés de fromages européens	56	56	0,5- 18	6,0	Cardador <i>et al.</i> (2016)
Lait et produits laitiers	84	17	< 0,06- 1,7	0,9	Cardador et Gallego (2016)
Légumes en conserves	75	44	0,4 – 7,3	2,4	Cardador et Gallego (2017)

5.2.2 Exposition par les eaux de piscines

Les AHA représentent une des familles principales de sous-produits de chloration dans les eaux de piscines publiques et les données bibliographiques montrent qu'ils sont présents dans une gamme très large de concentrations (OMS, 2006 ; De Laat *et al.*, 2009 ; Anses, 2012 ; Simard, Tardif et Rodriguez, 2013 ; Manasfi, Coulomb et Boudenne, 2017).

Une campagne d'analyses a permis d'illustrer la grande variabilité des concentrations en AMCA, ADCA et ATCA dans des piscines couvertes françaises (10 bassins sportifs et six bassins ludiques, 35 échantillons) alimentées avec de l'eau du réseau de distribution (Brunet, Berne et De Laat, 2010). Le tableau 9 montre que les concentrations obtenues en AMCA, ADCA, ATCA et en AHA3 (somme des concentrations en AMCA, ADCA et ATCA) sont respectivement comprises entre 3,1 et 110 $\mu\text{g.L}^{-1}$, 22 et 1000 $\mu\text{g.L}^{-1}$, 33 à 352 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et 117 et 1437 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Les valeurs médianes des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA et en AHA3 sont respectivement de l'ordre de 10, 117, 152 et 295 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Les concentrations en AOX (26 valeurs disponibles) ont été comprises entre 310 et 1430 $\mu\text{g Cl.L}^{-1}$ (médiane : 545 $\mu\text{g.L}^{-1}$) et la contribution moyenne des AHA chlorés au paramètre AOX de l'ordre de 28 %. Les plus fortes concentrations en acides chloroacétiques et en AOX ont toutes été quantifiées dans un bassin présentant le plus faible renouvellement de l'eau (temps de séjour de l'eau estimé à 21-25 jours contre 6-8 jours pour les autres bassins) et les plus faibles concentrations dans les bassins les moins fréquentés par les baigneurs. Par ailleurs, les analyses de THM réalisées sur les 35 échantillons permettent de penser que les concentrations en AHA mixtes et bromés dans ces échantillons sont négligeables car la concentration en CHCl_3 représentait 90 à 94 % de la concentration totale en THM et que les concentrations en CHBr_2Cl et en CHBr_3 ont été toutes inférieures ou très proches de la limite de quantification de 0,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Tableau 9 : Concentrations en AMCA, ADCA, ATCA mesurées sur 35 échantillons d'eau de piscines et en AOX (26 valeurs disponibles) (Résultats analytiques extraits de l'étude Brunet, Berne et De Laat (2010) en supprimant les échantillons d'eau prélevés dans les pataugeoires et les spas).

	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Mini	Maxi
AMCA ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	35	16,0	20,8	9,8	3,1	110
ADCA ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	35	178	202	117	35	1000
ATCA ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	35	158	79,7	152	33,2	351
AHA3 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	35	353	274	295	117	1437
%AMCA dans AHA3	35	4,0	1,7	3,7	1,3	8,0
%ADCA dans AHA3	35	46,4	15,2	42,5	24,2	78,9
%ATCA dans AHA3	35	49,7	15,6	53,0	16,3	729
AOX ($\mu\text{g Cl.L}^{-1}$)	26	595	251	555	310	1430
%AHA3 dans AOX	26	27,2	6,1	28,3	17,1	35,9

Comme pour les EDCH, les AHA mixtes (ABCA, ABDCA, ADBCA) et bromés (AMBA, ADBA et ATBA) sont aussi formés lorsque la concentration en ions bromure permet la formation de CHBr_2Cl et en CHBr_3 en concentrations significatives. Enfin, dans le cas particulier des piscines alimentées par de l'eau de mer ([bromure] > 65-70 mg.L^{-1}), la chloration conduit majoritairement à la formation de sous-produits bromés. Une étude française réalisée sur des bassins alimentés avec de l'eau de la mer Méditerranée et chlorée avec de l'hypochlorite de sodium a ainsi montré que la plus forte concentration en AHA9 mesurée était de 2232 $\mu\text{g.L}^{-1}$ avec une prédominance de AHA di et tribromés (ADBA : 1089 $\mu\text{g.L}^{-1}$; ATBA : 428 $\mu\text{g.L}^{-1}$) par rapport à leurs homologues chlorés (ADCA : 8,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$; ATCA : 87 $\mu\text{g.L}^{-1}$) ou mixtes (ABCA : 216 $\mu\text{g.L}^{-1}$, ABDCA : 13 $\mu\text{g.L}^{-1}$; ADBCA: 243 $\mu\text{g.L}^{-1}$)(Parinet *et al.*, 2012).

L'ingestion souvent involontaire d'eau de piscines, représente la voie très majoritaire d'exposition aux AHA pour les baigneurs car l'absorption cutanée (Xu *et al.*, 2002) et l'inhalation peuvent être considérés comme négligeables en raison des propriétés physico-chimiques des AHA (composés ionisés à pH neutre et très polaires et non volatils). Cardador et Gallego (2011) ont estimé que les contributions de l'ingestion, l'absorption cutanée et de

l'inhalation à l'exposition des baigneurs aux AHA sont respectivement de l'ordre de 94%, 4 % et 1%.

Le volume d'eau ingéré par les baigneurs varie en fonction de l'âge, du genre, de l'expérience, du type d'activité (natation, jeux, plongée, etc.) et du temps passé dans l'eau. Une équipe de recherche de l'US EPA a déterminé le volume d'eau ingérée par les baigneurs en utilisant l'acide cyanurique urinaire comme biomarqueur (composé présent dans les eaux de piscines désinfectées par du chlore stabilisé) (Dufour *et al.*, 2006 et 2017). Dans la première étude portant sur 53 nageurs (12 adultes, 41 enfants), les résultats ont montré que le volume moyen d'eau ingérée en 45 min était de 37 mL chez l'enfant, 16 mL chez l'adulte et de 128 mL chez le jeune nageur sportif. Concernant les enfants, 97 % d'entre eux ont avalé moins de 90 mL d'eau en 45 min (Dufour *et al.*, 2006). Dans une publication plus récente (Dufour *et al.*, 2017), composée de 549 participants, répartis à peu près également entre les sexes et les nageurs jeunes et adultes (66 enfants 6-10 ans ; 121 adolescents 11-15 ans ; 362 adultes (>16 ans)), le volume moyen d'eau ingérée calculé était de de 32 mL.h⁻¹ (moyenne arithmétique). Les moyennes géométriques sont égales à 14 mL.h⁻¹ pour l'ensemble des baigneurs et sont quatre fois plus élevées pour les enfants (38 mL.h⁻¹) que pour les adultes (10 mL.h⁻¹). Concernant les participants adultes à l'étude, 25% ont ingéré 27 mL d'eau de piscine ou plus, tandis que pour les adolescents et les enfants, les quantités correspondantes sont de 51 et 76 mL. Le volume d'eau le plus important ingéré par les enfants, les adolescents et les adultes, était respectivement de 245 mL, 267 mL et 279 mL.

Une enquête a été réalisée aux Pays-Bas afin de collecter des données sur l'exposition des nageurs (hommes, femmes, enfants) dans l'eau douce, l'eau de mer et l'eau de piscines (Schets *et al.*, 2011). Les questionnaires ont été remplis par 8000 adultes, dont 1924 ont en plus répondu aux questions pour leur enfant le plus âgé (<15 ans). L'exploitation des réponses a permis d'estimer la fréquence moyenne de baignades en piscines (hommes : 13 par an ; femmes : 16 par an ; enfants : 24 par an), la durée moyenne de baignade (hommes : 68 min ; femmes : 67 min ; enfants : 81 min) et le volume moyen d'eau avalée par séance (hommes : 34 mL ; femmes : 23 mL, enfants : 51 mL).

5.2.3 Conclusion

Les AHA peuvent également être présents dans les boissons préparées avec de l'eau chlorée et dans les aliments qui ont été mis en contact avec de l'eau chlorée lors des opérations de lavage, désinfection, rinçage, blanchiment, cuisson et mise en conserve. Les concentrations les plus élevées en AHA sont retrouvées dans les boissons rafraîchissantes non alcoolisées qui contiennent les plus fortes proportions d'EDCH (concentration totale en AHA9 et en acide iodoacétique pouvant aller jusqu'à 73 µg.L⁻¹ dans une étude) et dans les boissons chaudes. L'ADCA et l'ATCA représentent les deux AHAs majoritaires. Compte tenu de leur faible stabilité thermique, les acides trihalogénés bromés (ABDCA, ACDBA et ATBA) éventuellement présents dans l'EDCH chlorée sont rapidement décomposés durant l'ébullition.

Les AHA, en particulier ADCA et ATCA, représentent aussi une des familles principales de sous-produits de chloration dans les eaux de piscines alimentées par des EDCH. Pour les piscines alimentées en eau de mer, les AHA bromés sont majoritaires. Les données bibliographiques montrent que les AHA sont présents dans une gamme très large de concentrations (en fonction du taux de renouvellement de l'eau dans les bassins et de la fréquentation) et à des niveaux de concentrations qui peuvent être très

supérieurs à ceux présents dans les EDCH (jusqu'à $1437 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme des concentrations en AMCA, ADCA et ATCA dans des piscines couvertes). Par rapport à l'inhalation et l'absorption cutanée, l'ingestion représente la voie très majoritaire d'exposition aux AHA pour les baigneurs.

6 Synthèse des effets sur la santé

6.1 Données toxicologiques chez l'animal

6.1.1 Toxicocinétique

Pour les données de toxicocinétique, des données chez l'Homme ont également pu être décrites pour chaque AHA lorsqu'elles étaient disponibles.

6.1.1.1 Acide monochloroacétique

Plusieurs études *in vivo* étudiant le devenir dans l'organisme de l'AMCA sont disponibles (ECB, 2007).

L'exposition directe à l'AMCA chez le rat ou la souris selon plusieurs voies d'entrée ont été explorées afin de déterminer son devenir toxicocinétique dans l'organisme. Ainsi, le taux d'absorption par voie orale de ^{14}C -AMCA atteint 82% chez le rat (NRC, 2009). Néanmoins, aucune étude n'a été menée concernant l'inhalation ainsi que la voie cutanée bien que le NRC considère cette dernière voie comme importante (NRC, 2009). Des données montrent un probable effet irritant au niveau oculaire et muqueux en l'absence d'effet systémique. Une étude a montré chez le rat que la présence de l'AMCA ainsi que de l'ADCA peuvent être issus du métabolisme d'autres toxiques comme le dichloroacétylène et peuvent alors être retrouvés au niveau urinaire (Kanhai *et al.*, 1991).

Berardi *et al.* (1987) ont étudié le devenir du ^{14}C -AMCA chez le rat après gavage. La distribution de la radioactivité a été suivie au cours du temps dans plusieurs tissus tels que le plasma, le foie, le rein, le cœur, les testicules et la rate. Après deux heures, un pic plasmatique est atteint et la radioactivité décroît par la suite rapidement jusqu'à 7h suivant l'administration. Toutefois, dans le cerveau, la radioactivité continue à augmenter jusqu'à 8h pour atteindre un plateau pendant 24h. Une autre étude après administration orale chez le rat Sprague-Dawley mène à des résultats assez similaires de distribution. En effet, après administration de ^{14}C -AMCA ($9,4 \text{ mg.kg}^{-1}$) chez le rat par gavage, le maximum de la radioactivité est détecté dans les intestins et les reins entre 4 et 8h post-administration avec une plus faible distribution dans le foie, la rate, les testicules, les poumons, le cerveau et le cœur et ce par ordre décroissant (Kaphalia *et al.*, 1992). Après l'injection sous-cutanée de 53 ou 162 mg.kg^{-1} de ^{14}C -AMCA chez le rat, Hayes, Short, et Gibson (1973) suivent la distribution de la radioactivité qui se retrouve préférentiellement au niveau des reins et du foie par rapport aux autres tissus comme le plasma, le cerveau ou le cœur.

Au niveau des urines de souris exposées par voie sous-cutanée, le ^{14}C -AMCA est présent sous forme métabolisée en S-carboxyméthyl-L-cystéine (sous sa forme libre ou conjuguée au glutathion respectivement 33 à 43% et 1 à 6%) et en acide thiodiacétique (33 à 42%) mais aussi sous sa forme inchangée AMCA (6 à 22%) ainsi que métabolisé en acides glycolique (3 à 5%) et oxalique (0,1 à 0,2%). D'après cette étude, deux voies métaboliques prennent en charge l'AMCA chez le rat : une première voie largement majoritaire, liée à la conjugaison par le glutathion formant le conjugué S-carboxyméthyl-glutathion, ensuite transformé en S-carboxyméthyl-L-cystéine puis acide thiodiacétique, ainsi qu'une seconde voie minoritaire d'hydrolyse enzymatique responsable de la formation d'acide glycolique, lequel est ensuite dégradé en dioxyde de carbone. Contrairement à la souris, la voie majoritaire de

métabolisation et d'élimination au niveau urinaire chez le rat est la voie de l'hydrolyse enzymatique bien que la S-carboxyméthyl-L-cystéine semble être retrouvé au niveau biliaire (NRC, 2009). Ceci révèle donc bien une variabilité importante de cinétique de ce toxique selon les espèces.

Chez le rat, l'AMCA est ensuite essentiellement éliminé au niveau urinaire selon les doses administrées allant de 51% (Berardi *et al.*, 1987) à 90% de la dose cumulée de ¹⁴C-AMCA après 24h (Kaphalia *et al.*, 1992). Par comparaison, les teneurs retrouvées chez la souris sont comprises entre 32,0 et 59,3% à 24h (NRC, 2009). L'étude impliquant une injection sous-cutanée de ¹⁴C-AMCA chez le rat met en évidence une élimination biphasique avec des demi-vies de 90 min et 17h (Hayes, Short et Gibson., 1973). Une cinétique d'élimination équivalente a été retrouvée chez la souris dans l'étude de Yllner de 1971 (NRC, 2009). Yllner (1971) a administré des doses de ¹⁴C-AMCA comprises entre 0,07 et 0,1 g.kg⁻¹ chez la souris par voie sous-cutanée et a suivi la radioactivité pendant 72h dans les urines, les fèces et l'air expiré. Après 72h, seulement 2 à 3% de la radioactivité est encore présente dans l'organisme tandis que 82 à 88% a été éliminée dans les urines, 8% dans l'air expiré et 0,2 à 0,3% dans les fèces.

6.1.1.2 Acide dichloroacétique

Après une administration par voie orale, l'ADCA entre facilement dans l'organisme : sa biodisponibilité (81 %) chez le rat étant plus importante que celle de ses congénères bromés (Schultz *et al.*, 1999). Des données humaines ont également été obtenues dans un groupe de volontaires exposés successivement à une dose par voies orale et intraveineuse montrent une forte disparité entre les individus, allant de 27 à 100% de recouvrement des profils pharmacocinétiques (Schultz et Shangraw, 2006). Au regard du nombre d'individus recrutés (huit hommes et huit femmes), il n'y a pas de différence entre les sexes mais une tendance suggère une plus rapide absorption chez les femmes et une élimination plus lente (Schultz et Shangraw, 2006). Par ailleurs, seules les femmes voient leur clairance rénale diminuer lors d'une exposition plus longue de 14 jours. Chez le rat, l'exposition chronique par la voie orale engendre une fluctuation du métabolisme intestinal lié à une modification de la flore endogène ce qui pourrait expliquer les effets toxiques observés sur le long terme (George *et al.*, 2000). L'absorption cutanée semble être une voie mineure chez l'Homme, tel que rapporté par Kim et Weisel (1998). L'ADCA peut également être présent dans l'organisme suite au métabolisme d'autres molécules comme le chloramphénicol, le méthoxyflurane, le trichloréthylène ainsi que d'autres molécules hydrocarbures chlorés (Larson et Bull, 1992b ; Stacpoole, 1989). Cette production est variable d'une espèce à l'autre (Merdink *et al.*, 1998).

Après son administration par voie orale, l'ADCA est largement distribué dans tout l'organisme avec un pic de concentration après 3h post-administration chez le rat (Evans, 1982). Par ailleurs, chez l'Homme, l'absorption est également rapide et la distribution est faiblement associée aux protéines plasmatiques (Schultz *et al.*, 1999; Stacpoole *et al.*, 1998).

L'ADCA est la seule substance utilisée en clinique métabolisée par l'isoforme ζ 1 de la famille des glutathions transférases ou GSTZ1 (Tong, Board, et Anders, 1998). En effet, l'ADCA est employé en thérapeutique au travers de son action d'inhibiteur de la pyruvate déshydrogénase kinase afin de prendre en charge les acidoses d'origine lactique innées ou acquises (Agbenyega *et al.*, 2003 ; James *et al.*, 2017; Stacpoole *et al.*, 2008 ; Stacpoole *et al.*, 2006). Cette utilisation est à l'origine de la bonne documentation de cette molécule par rapport à ses congénères. Lors de son métabolisme (Figure 2), l'ADCA est déhalogéné au niveau hépatique par la GSTZ1 en glyoxylate capable de former des adduits protéiques (James *et al.*, 2017 ; Stacpoole *et al.*, 2019; NTP, 2018). Après plusieurs réactions de biotransformation aboutissant

à la formation d'un composé intermédiaire, le glyoxylate qui est ensuite oxydé en oxalate (Stacpoole, 1989). D'autres réactions conduisent à la transformation du glyoxylate en plusieurs composés terminaux dont le CO₂ par décarboxylation ainsi que des conjugués de la glycine par transamination, éliminables par les urines (Stacpoole *et al.*, 1998). Le métabolisme de l'ADCA mène également à la formation d'AMCA retrouvé à l'état de trace dans le sang et les urines d'animaux traités à fortes doses selon un mécanisme de monodéhalogénéation non hépatique encore inconnu (James *et al.*, 2017). Des études ont mis en évidence que le métabolisme par la GSTZ1 est lié à l'âge des individus puisque cette enzyme ne semble pas être exprimée au niveau hépatique au stade fœtal mais son expression s'accroît linéairement après la naissance jusqu'à atteindre un plateau (W. Li *et al.*, 2012 ; Zhong *et al.*, 2018). Néanmoins, il semble qu'elle soit également exprimée dans de nombreux autres tissus (James *et al.*, 2017). Dans l'étude de Templin, Parker, et Bull (1993), des souris B6C3F1 se voient administrer du trichloroéthylène (TCE), molécule à partir de laquelle se forme l'ADCA mais aussi l'ATCA. La demi-vie de l'ADCA calculée chez le rat est assez courte par rapport à celle de l'ATCA puisqu'elle est de 2,4 h contre 8 h pour l'ATCA (Schultz *et al.*, 1999). Des études ont porté sur la demi-vie de l'ADCA formé suite à sa transformation dans l'organisme à partir d'autres toxiques comme notamment le TCE: les valeurs de demi-vie retrouvées sont assez proches entre 0,5 et 2,6 h (Templin, Parker, et Bull, 1993).

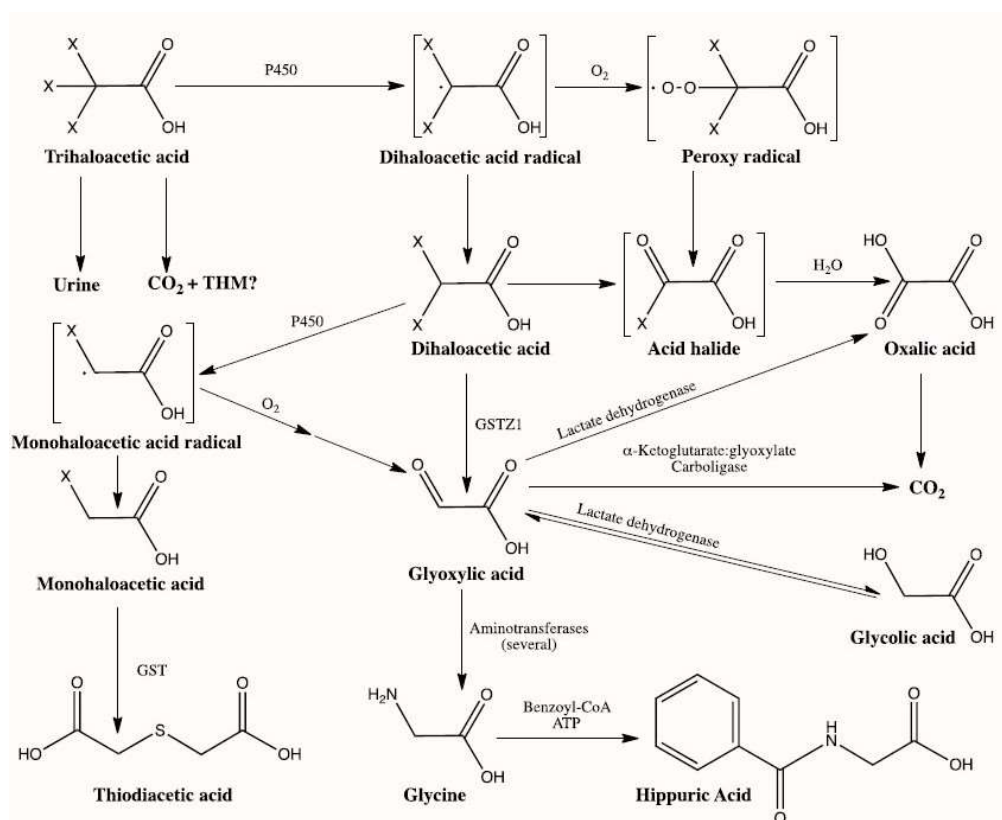


Figure 2 : Schéma des principales voies de métabolisation des acides di et trihaloacétiques (NTP, 2018)

Par ailleurs, l'ADCA est aussi un inhibiteur dit « suicide » de la GSTZ1, qu'il va donc inactiver selon un processus irréversible (Stacpoole *et al.*, 2019). D'autres perturbations du métabolisme cellulaire ont également été mises en évidence comme le blocage de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) ou de la pyruvate déshydrogénase

kinase (Dad *et al.*, 2018). L'exposition répétée à l'ADCA provoque un blocage de la GSTZ1 et de l'activité de cette dernière (Jiang *et al.*, 2017). Il peut ainsi entraîner une réduction à 55% de l'activité contrôlée de la GSTZ1 au niveau hépatique dans les 12 heures suivant l'injection d'une seule dose de 0,30 mmol.kg⁻¹ chez le rat (Anderson *et al.*, 1999). En conséquence, l'activité de l'enzyme diminue et les teneurs plasmatiques en ADCA augmentent (Zhong *et al.*, 2018). Néanmoins, lors de la prise en charge chronique de patients à dose thérapeutique par cette molécule, les concentrations en ADCA semblent parvenir à un plateau, laissant supposer l'atteinte d'un équilibre entre l'inactivation de l'enzyme GSTZ1 par le ADCA et sa nouvelle synthèse. La prise au long cours de l'ADCA entraîne une accumulation de différentes molécules spécifiques au niveau urinaire marquant le métabolisme de ce toxique mais également les conséquences liées aux multiples inhibitions enzymatiques induites par celle-ci. En effet, l'ADCA est aussi impliqué dans le blocage d'une enzyme identique à la GSTZ1 : la maleylacétoacétate isomérase, intervenant dans le catabolisme de la tyrosine (Stacpoole *et al.*, 2006). Son inhibition entraîne l'accumulation de molécules électrophiles, comme le maleylacétoacétate (MAA) et le maleylacétone (MA) (Dad *et al.*, 2018). Les concentrations urinaires de succinylacétone sont également augmentées, générant la formation d'une molécule précurseur de l'hème, l'acide aminolévulinique (δ -ALA)(Stacpoole *et al.*, 2006). Ces différentes molécules - MAA, MA et δ -ALA, sont très réactives et provoquent un stress oxydant responsable de la formation d'adduits aux protéines et à l'ADN (Stacpoole *et al.*, 2019). La toxicité liée à l'accumulation de ces molécules lors d'une intoxication aux AHA est encore mal connue mais l'impact de déficiences congénitales dans certaines enzymes du catabolisme de la tyrosine, notamment la tyrosinémie héréditaire de type 1, sont documentées et étudiées en préclinique et en clinique (Lim *et al.*, 2004 ; Russo et O'Regan, 1990).

Contrairement aux trihalogénés, les dihalogénés sont faiblement retrouvés dans les urines sous forme inchangée (< 3%), leur élimination étant associée à un important métabolisme préalable à cette élimination urinaire (Schultz *et al.*, 1999). Dans cette dernière étude, les auteurs précisent que les valeurs biliaires sont encore plus faibles. Des données équivalentes sont également retrouvées chez l'Homme. En effet, malgré ses faibles effectifs, une double étude comparative inter-espèce a été menée chez l'Homme (n = 4) ainsi que parmi deux espèces animales, des rats Sprague-Dawley mâles (n = 3) et des chiens Beagles mâles (n = 2) faisant suite à une injection intraveineuse d'ADCA (Lukas *et al.*, 1980). Les teneurs excrétées au niveau urinaire de la substance sous forme inchangée étaient négligeables 8 h post-injection pour atteindre moins de 1 % de la dose cumulée chez tous les individus exposés. D'après ces travaux, des valeurs de demi-vies comprises entre 0,3 et 0,5 h ont été calculées chez l'Homme (Lukas *et al.*, 1980) ce qui est comparable à d'autres études à plus forts effectifs avec 0,15 à 0,16 h respectivement chez l'homme et la femme (Schultz et Shangraw, 2006). Ces données sont bien inférieures à celles retrouvées dans d'autres espèces comme le rat (2,4 -3,0 h) (Lukas *et al.*, 1980; Schultz *et al.*, 1999) ou le chien (20,8 h) (Lukas *et al.*, 1980). Ces différences soulignent encore une fois les fortes disparités entre les espèces.

6.1.1.3 Acide trichloroacétique

L'ATCA est totalement absorbé par voie orale chez le rat et la souris (Chiu, 2011 ; Schultz *et al.*, 1999) et également par voie cutanée chez l'Homme (Kim et Weisel, 1998). Il n'y a *a priori* peu de données concernant l'inhalation d'ATCA chez l'Homme notamment lors d'exposition industrielle en grande partie liée aux très fortes variations des teneurs dans l'air (CIRC, 2014). Des travaux de Cardador et Gallego (2011) ont porté sur l'étude des voies d'exposition dans une piscine selon plusieurs scénarios. Ces travaux mettent en évidence le faible apport de l'inhalation ou de l'exposition cutanée par rapport à l'ingestion. Néanmoins, l'accumulation

d'aérosol contenant des AHA en milieu intérieur accroît le niveau d'exposition de maîtres-nageurs. Concernant les données *in vivo*, la concentration sanguine d'ATCA chez le rat F344 est maximale après 2 h post-administration d'une dose de 500 µg.kg⁻¹ (Schultz *et al.*, 1999). Dans l'étude de Kim et Weisel, les teneurs en ATCA retrouvées dans une piscine ont été comparées à celles retrouvées dans les urines de nageurs avant et après une demi-heure d'exposition (CIRC, 2014). Dans cette étude, l'ATCA urinaire a servi de biomarqueur d'exposition cutanée. Par ailleurs, la présence d'ATCA n'est pas seulement liée à une contamination directe par ce toxique. En effet, comme l'ADCA qu'il peut former par déchloration, il est un métabolite de l'hydrate de chloral et du trichloroéthanol (Abbas et Fisher, 1997 ; Müller, Spassovski, et Henschler, 1974). L'ATCA est aussi un métabolite issu de l'oxydation du TCE notamment chez la souris et le rat bien qu'il existe des variations entre ces deux espèces (Abbas et Fisher, 1997 ; Green et Prout, 1985 ; Guha *et al.*, 2012 ; Larson et Bull, 1992b). En effet, de nombreuses études *in vivo* et modèles PBPK ont été développés dans le but initial de se pencher sur le devenir du TCE mais aussi de ses métabolites dont notamment l'ATCA et l'ADCA (Abbas et Fisher, 1997 ; Chiu, Okino, et Evans, 2009 ; Evans *et al.*, 2009 ; Sweeney *et al.*, 2009 ; Templin *et al.*, 1993). Ces travaux ont ainsi pu permettre de renseigner indirectement les données toxicocinétique de l'ATCA.

Après une administration par voie orale de TCE chez la souris mâle B6C3F1, l'ATCA, métabolite majoritaire, arrive plus lentement dans l'organisme avec un pic plasmatique à 4 h contre 1,5 h pour l'ADCA (Templin *et al.*, 1993). Chez l'Homme, une fois dans la circulation générale, l'ATCA est distribué plus largement sous sa forme liée aux protéines plasmatiques contrairement aux rongeurs où il est davantage retrouvé sous sa forme libre (Lumpkin *et al.*, 2003 ; Schultz *et al.*, 1999). Cette différence pourrait expliquer sa plus lente élimination chez l'Homme par rapport à ce qui est retrouvé chez les rongeurs puisque seule la forme libre est éliminable dans les urines (Lumpkin *et al.*, 2003 ; Schultz *et al.*, 1999). Des travaux portant sur sa capacité de fixation aux protéines plasmatiques ont mis en évidence des disparités entre ces espèces (Lumpkin *et al.*, 2003). Ces différences seraient dues à un nombre plus important de sites de fixation au niveau de protéines humaines par rapport à des protéines de rongeurs (Lumpkin *et al.*, 2003). Chez le rat Fischer F344, l'ATCA est ensuite distribué préférentiellement dans le plasma ainsi que dans les reins, les érythrocytes, le foie, la peau, l'intestin grêle, le côlon, les muscles et plus faiblement dans les tissus gras (Yu *et al.*, 2000).

Chez l'Homme, comme chez l'animal, le métabolisme hépatique de l'ATCA est faible puisqu'il est presque entièrement éliminé sous forme inchangée contrairement aux dihalogénés (Allen et Fisher, 1993 ; Schultz *et al.*, 1999). L'ATCA est faiblement métabolisé en ADCA par déhalogénéation (Larson et Bull, 1992). Le métabolite de l'ADCA ainsi formé pourrait mener ensuite en théorie à la formation d'AMCA et de thiodiglycolate (Bull, 2000). Cependant, les données expérimentales *in vivo* se situent à la limite de détection et peuvent être assimilées à des erreurs de mesure (Lash *et al.*, 2000). Dans les hépatocytes de rats Fischer F344, les concentrations mises en évidence sont significativement plus importantes par rapport aux concentrations sous forme libre retrouvées dans le plasma ce qui tend à prouver une potentielle concentration au cœur des sinusoides hépatiques (Yu *et al.*, 2000).

Comme pour ses congénères, l'ATCA est principalement éliminé au niveau urinaire quelle que soit la voie d'administration (Schultz *et al.*, 1999). La part occupée par cette voie d'élimination augmente avec la dose administrée (Yu *et al.*, 2000). L'élimination fécale et pulmonaire restent des voies mineures (CIRC, 2014 ; Yu *et al.*, 2000). Chez le rat, il a été souligné une possible réabsorption du toxique en aval de la filtration glomérulaire ce qui retarderait l'élimination du toxique chez le rat Fisher F344 (Yu *et al.*, 2000). Dans l'étude de Larson et Bull (1992), des rats mâles Fisher F344 et des souris B6C3F1 se sont vus administrer des doses de ¹⁴C-ATCA

comprises entre 5 et 100 mg.kg⁻¹. Le suivi de la radioactivité pendant 48h a permis de constater que plus de 50% de la radioactivité était éliminée par voie urinaire dont 81 à 90% de la molécule sous forme inchangée (CIRC, 2014). Dans cette étude, des disparités entre les espèces ont été constatées. En effet, les concentrations de la molécule d'ATCA était 40% plus importante chez les rats par rapport à ce qui est retrouvé chez la souris. Le pourcentage d'ATCA éliminé au niveau pulmonaire – voie d'élimination mineure - était deux fois plus important chez la souris que chez le rat. Néanmoins, après 3 h post-administration, les cinétiques d'élimination entre les deux espèces étaient identiques avec des demi-vies d'élimination de 5,8 h et des volumes de distribution équivalents (365-485 mL.kg⁻¹ pour le rat et 335-555 mL.kg⁻¹ pour la souris). Dans l'étude de Schultz *et al.* (1999), la demi-vie atteint 8,0 h ce qui est en accord avec une lente élimination en comparaison avec les autres composés de cette famille. Sur la base des données *in vivo* chez le rat et la souris et des différences physiologiques interespèces, des modèles pharmacocinétiques ont été développés (Allen et Fisher, 1993 ; Fisher, 2000). D'après ces travaux, l'élimination chez l'Homme serait plus lente que chez les rongeurs, avec un volume de distribution plus faible. Ce modèle a permis de calculer un taux d'élimination urinaire théorique de 93% sous forme inchangée dans les urines, le reste étant transformé ou éliminé au travers d'autre voies. Ces données théoriques sont corroborées par des valeurs directement recueillies chez l'Homme. Ainsi, après administration par voie orale chez des volontaires, Müller *et al.* (1974) obtient une demi-vie d'élimination de 50 h mais celle-ci peut très fortement s'accroître lors de sa biotransformation à partir de TCE (approx. 100 h) ou d'hydrate de chloral (approx. 65 h). Dans une autre étude pilote longitudinale d'exposition à l'ATCA *via* l'eau du robinet portant sur les données issues de cinq volontaires, des valeurs de demi-vie équivalentes ont été retrouvées comprises entre 2,1 et 6,3 jours (approximativement 50 - 151 h) (Bader, Hrudey, et Froese, 2004).

6.1.1.4 Acide monobromoacétique

Peu d'études ont permis d'investiguer le devenir de l'AMBA dans l'organisme aussi bien chez l'Homme que chez l'animal (OMS, 2004a). Concernant les paramètres d'absorption, de distribution, de métabolisme ou d'excrétion, aucune étude ne s'est portée directement sur l'AMBA (US EPA, 2005a). L'étude de Jones et Wells (1981) chez le rat a mis en évidence la formation d'AMBA et de bromoacétaldéhyde à partir du 2-bromoéthanol. Ces deux molécules forment ensuite un métabolite commun, la N-acétyl-S-(carboxyméthyl)-cystéine retrouvé au niveau urinaire.

6.1.1.5 Acide dibromoacétique

Après ingestion par voie orale chez le rat, l'ADBA entre facilement et rapidement dans l'organisme (Schultz *et al.*, 1999). La biodisponibilité par voie orale des AHA est directement liée au nombre d'halogènes fixés mais aussi plus spécifiquement de au nombre de bromés substitués. Dans le cas de l'ADBA, comme son congénère ABCA, l'effet de premier passage hépatique aboutit à une biodisponibilité orale finale de ce composé qui est très faible avec seulement 30% (Schultz *et al.*, 1999). Le pic plasmatique est maximal environ 1h post-administration (Schultz *et al.*, 1999). Ceci est retrouvé également dans l'étude de Christian *et al.* (2001) portant sur l'effet reprotoxique d'ADBA chez le rat exposé à des doses comprises entre 125 et 1000 mg.L⁻¹ dans l'eau de boisson pendant 14 jours (Christian *et al.*, 2001). Contrairement à cette étude réalisée chez le rat, une autre étude de 28 jours chez la souris B6C3F1 femelle n'a pas permis de détecter l'ADBA dans le plasma. Cette différence avec les

résultats obtenus chez rat le pourrait être liée à un métabolisme et à une excrétion plus importante chez la souris sans lien avec une différence d'absorption entre ces deux espèces (NTP 2007a ; US EPA, 2005a). Concernant la liaison aux protéines plasmatiques, l'ADBA comme ses congénères dihalogénés, est faiblement présent dans le plasma sous forme liée (Schultz *et al.*, 1999).

Concernant sa distribution, l'ADBA a été dosé dans le foie, les reins, la rate et l'appareil reproducteur de rats et de souris traités ce qui révèle une bonne distribution dans l'organisme (US EPA, 2005a). Chez le rat, Christian *et al.* (2001) ont dosé l'ADBA dans le plasma fœtal à des teneurs équivalentes à celles retrouvées chez la mère, mettant en évidence un passage transplacentaire. Dans cette étude de reprotoxicité, l'ADBA est quantifié dans le plasma, le placenta, le liquide amniotique révélant le passage du toxique dans les tissus fœtaux ainsi que dans le lait maternel. L'ADBA est également détecté dans le liquide interstitiel testiculaire des rats Sprague-Dawley mâles au bout de cinq jours de traitement par gavage ($250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) mettant en lumière son potentiel effet reprotoxique sur la spermatogénèse (Holmes *et al.*, 2001).

Son métabolisme suit celui des composés dihalogénés au travers d'une prise en charge par la GSTZ1 (Tong, Board, et Anders, 1998). Il peut lui aussi entraîner une réduction à seulement 17% de l'activité hépatique de la GSTZ1 dans les 12 h suivant l'injection d'une seule dose de $0,30 \text{ mmol.kg}^{-1}$ chez le rat (Anderson *et al.*, 1999). Lors de cette étape (Figure 2), l'ADBA est déhalogéné au niveau hépatique par la GSTZ1 en glyoxylate capable de former des adduits protéiques (James *et al.*, 2017 ; Stacpoole *et al.*, 2019). Après plusieurs réactions de biotransformation aboutissant à la formation de glyoxylate, celui-ci est oxydé en oxalate ainsi qu'en d'autres composés terminaux dont le CO_2 et en conjugués de la glycine (Stacpoole *et al.*, 1998).

L'élimination urinaire de l'ADBA sans modification est une voie d'excrétion selon un profil assez similaire à l'ABCA, ce dernier étant en grande partie éliminé une fois métabolisé (Schultz *et al.*, 1999). Les métabolites finaux rapidement excrétés et dosés dans les urines sont communs avec ses congénères dihalogénés, incluant le glycolate, l'oxalate, les conjugués de la glycine et le CO_2 (Schultz *et al.*, 1999 ; OMS, 2004a). Comme les autres dihalogénés, l'élimination dans les fèces est négligeable. Dans l'étude de Schultz, la demi-vie d'élimination est très courte avec seulement 0,72 h contre 3,93 h pour l'ABCA (Schultz *et al.*, 1999).

6.1.1.6 Acide tribromoacétique

Très peu d'études se sont penchées sur l'ATBA. Dans les travaux de Schultz *et al.* (1999), des rats mâles F344 ont été exposés à l'ATBA par voie intraveineuse ou par voie orale. La biodisponibilité chez cette espèce est l'une des plus faibles des AHA testés avec seulement 62%.

La fixation aux protéines plasmatiques est importante puisque la fraction libre atteint 18 % (Schultz *et al.*, 1999). L'ATBA est modérément métabolisé en dihaloacétique (ADBA), qui est lui-même ensuite pris en charge avant d'être éliminé au niveau urinaire (Saghir et Schultz, 2005).

La demi-vie de l'ATBA est très faible puisqu'elle est seulement de 0,6 – 0,8 h chez le rat (Saghir et Schultz 2005 ; Schultz *et al.*, 1999). Cette valeur en fait l'une des plus faibles biodisponibilités avec celle de l'ADBA.

6.1.1.7 Acide bromochloroacétique

Après une absorption par voie orale, l'ABCA entre rapidement dans l'organisme. Néanmoins, sa biodisponibilité orale est plus faible que les composés chlorés : elle atteint 47% chez le rat F344/N (Schultz *et al.*, 1999). De plus, l'exposition chronique par cette voie engendre chez le rat une fluctuation du métabolisme intestinal liée à une modification de la flore endogène qui pourrait expliquer ses effets toxiques à long terme (George *et al.*, 2000).

Le NTP a conduit une étude de toxicologie et carcinogénèse de l'ABCA par voie intraveineuse, par gavage ou *via* l'eau de boisson chez les rats et les souris mâles et femelles (NTP, 2009). Dans les études par injection IV, les doses reçues étaient de 10 ou 80 mg.kg⁻¹ pour les rats F344/N (> 15 /sexe/dose) et de 100 mg.kg⁻¹ pour les souris B6C3F1 (> 27 /sexe/dose). Lors des études de gavage, des groupes de rats F344/N (> 23/sexe/dose) et de souris B6C3F1 (> 45/sexe/dose) des deux sexes ont reçu une seule dose d'ABCA diluée dans l'eau à 10, 40 ou 100 mg.kg⁻¹ chez le rat et 100, 200 et 400 mg.kg⁻¹ chez la souris. La substance était rapidement détectable dans le sang quels que soient la voie d'administration, le sexe et l'espèce testés. Par voie orale, on observait un pic plasmatique dès 50 min après l'administration chez le rat contre 10 à 20 min chez la souris. Des études réalisées avec une administration par gavage, au travers de l'eau de boisson chez ces deux espèces n'ont pas montré un passage important avec des teneurs dans l'organisme en deçà ou à la limite de la détection ce qui n'a pas mené à des études toxicocinétiques poussées.

Une fois dans l'organisme, la liaison aux protéines plasmatiques varie très fortement d'un composé à l'autre de cette famille. L'ABCA, à l'instar de ses congénères dihalogénés, est retrouvé principalement sous forme libre (Schultz *et al.*, 1999).

Le métabolisme des acides dihaloacétiques a été précédemment décrit par le NTP (Figure 2) (NTP, 2018). Lors de leur métabolisme, les acides dihaloacétiques sont déhalogénés au niveau hépatique par la GSTZ1 en glyoxylate, lequel est ensuite biotransformé en molécules éliminables au niveau urinaire comme l'oxalate, le CO₂ ainsi que des conjugués de la glycine (Stacpoole *et al.*, 1998 ; Tong, Board, et Anders 1998). Néanmoins, il est probable que ce métabolisme soit impacté lors de traitements répétés. En effet, comme les autres AHA, l'ABCA est un substrat suicide pour la GSTZ1. Il peut ainsi entraîner une réduction de l'activité hépatique de la GSTZ1 à seulement 19% par rapport aux témoins dans les 12 h suivant l'injection d'une seule dose de 0,30 mmol.kg⁻¹ chez le rat (Anderson *et al.*, 1999).

Afin d'étudier le devenir de l'ABCA chez le rat, une étude du NTP s'est basée sur le dosage des concentrations plasmatiques et urinaires en acide dihaloacétique ainsi que sur les concentrations urinaires en acides glyoxylique et oxalique, marqueur du métabolisme et de l'élimination de l'ABCA (NTP, 2009). Suite à l'administration IV chez le rat, l'élimination urinaire semble être plus lente pour la dose la plus forte testée (80 mg.kg⁻¹) par rapport à la plus faible dose (10 mg.kg⁻¹) pour les deux sexes (NTP, 2009). Dans le cas de l'administration par gavage, la disparition de l'ABCA au niveau plasmatique est rapide et est légèrement plus intense avec la dose (500 min à la plus forte concentration testée). Son élimination urinaire sans modification, voie d'excrétion mineure (moins de 0,2% de la dose administrée), est rapide et atteint un pic entre 2 et 4 h post-gavage. L'élimination sous forme d'acides glyoxylique et oxalique est retrouvée dans les deux sexes. Leur concentration urinaire augmente plus tardivement avec un pic entre 24 et 48 h post-administration. Le groupe des mâles traités à 40 mg.kg⁻¹ a spécifiquement montré un pic supplémentaire inexpliqué au niveau urinaire 2 h post-administration. Enfin, d'après l'étude de Schultz *et al.* (1999), la demi-vie de l'ABCA chez le rat est de 3,93 h ce qui est l'une des demi-vies les plus longues a priori parmi les AHA après l'ATCA (8,0 h).

6.1.1.8 Acide bromodichloroacétique

Peu d'études ont investigué le devenir de l'ABDCA dans l'organisme aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. Dans une étude, des groupes d'au moins quatre souris mâles B6C3F1 ont été traitées *per os* à des doses comprises entre 5 et 100 mg.kg⁻¹ de ¹⁴C-ABDCA (Xu, Stevens, et Bull, 1995). L'administration *via* cette voie a été évaluée chez le rat mâle F344 (Schultz *et al.*, 1999) : l'ABDCA est rapidement et entièrement détecté dans le sang (biodisponibilité de 96%) avec un pic atteint en moins de 2 h post-administration et une décroissance des concentrations plus rapide que ce qui peut être observé pour l'ATCA chez le rat mâle F344. Des résultats d'absorption équivalents sont retrouvés dans l'étude de Xu, Stevens, et Bull (1995).

Tandis que l'ATCA est majoritairement éliminé dans les urines de souris B6C3F1 sous forme inchangée, l'ABDCA est métabolisé par la GSTZ1 sous forme d'oxalate (33 % de la dose soit 20 fois plus que pour l'ATCA) puis éliminé au niveau urinaire (Xu, Stevens, et Bull, 1995). Néanmoins, la fraction retrouvée sous forme inchangée dans les urines tend à fortement augmenter avec la dose puisqu'elle représente 0,2 % à 20 mg.kg⁻¹ contre 3,9 % lors d'une administration de 100 mg.kg⁻¹. Il en est de même pour la part d'ABDCA qui est métabolisée et éliminée au niveau urinaire sous forme d'ADCA. Même si l'ABDCA emprunte par voie de conséquence une partie du métabolisme de l'ADCA pour être métabolisé en CO₂, la quantité d'oxalate formée à partir de l'ADCA reste bien inférieure à celle retrouvée lors d'un traitement direct par l'ADCA. Il en est de même concernant les concentrations urinaires d'autres métabolites de l'ADCA comme le glycolate, le glyoxylate, l'AMCA et l'acétate. Le CO₂ est le métabolite ultime. Mole pour mole, il est produit en plus forte quantité pour l'ABDCA que pour l'ATCA (facteur 6) mais en plus faible quantité que pour l'ADCA.

L'élimination urinaire est la voie d'excrétion la plus importante pour l'ABDCA et ses métabolites. La quantité d'ABDCA retrouvée dans les urines sous forme inchangée est très faible et diminue avec la dose (< 4%) (Merdink, Bull, et Schultz, 2001 ; Xu, Stevens, et Bull, 1995). Des valeurs plus importantes sont retrouvées chez les rats avec 48,5 % (Schultz *et al.*, 1999) mettant en lumière une disparité entre les espèces. Ceci pourrait s'expliquer par une différence de clairance rénale qui est très faible chez la souris (15 ml.h⁻¹.kg⁻¹ vs 182 mL.h⁻¹.kg⁻¹ chez le rat) liée à un processus de réabsorption plus important comme dans le cas de l'ATCA (Merdink, Bull, et Schultz, 2001 ; Schultz *et al.*, 1999).

Dans cette espèce, la part de l'excrétion urinaire est équivalente à ce qui est retrouvée avec l'ATCA et est plus importante que dans le cas de l'ADCA. L'élimination fécale est aussi une voie d'excrétion dont la part augmente avec la dose d'exposition. La demi-vie calculée chez la souris est de 2,05 h après injection par voie intraveineuse et 2,40 h par voie orale suite à l'administration d'une dose de 100 mg.kg⁻¹ (Merdink, Bull, et Schultz, 2001). Chez le rat mâle F344, l'élimination de l'ABDCA est assez comparable à celle décrite chez la souris puisque la demi-vie est de 1,9 h (Schultz *et al.*, 1999). Néanmoins, cette valeur est bien inférieure à celle retrouvée pour l'ATCA dans les deux espèces (CIRC, 2014; Schultz *et al.*, 1999). En effet, tandis que la radioactivité liée à l'injection de ¹⁴C-ATCA est toujours présente à des niveaux non négligeables chez la souris après 24 h, celle mesurée par le traitement par le ¹⁴C-ABDCA est plus rapidement et massivement éliminée (Xu, Stevens, et Bull, 1995).

6.1.1.9 Acide dibromochloroacétique

L'étude de Schultz *et al.* (1999) s'est également portée sur l'ADBCA. Dans cette étude, des rats mâles F344 ont été exposés à cette substance par voie intraveineuse ou *per os*. La biodisponibilité chez cette espèce est de 100 % ce qui est comparable à la plupart des autres AHA chlorés (Schultz *et al.*, 1999).

La présence de l'ADBCA dans le plasma sous forme libre ou liée reste assez comparable puisque la fraction libre atteint 55 % (Schultz *et al.*, 1999).

Chez les rats mâles F344, l'élimination est assez comparable aux autres AHA avec une demi-vie de 1,3 h. (Schultz *et al.*, 1999).

6.1.1.10 Conclusion

L'étude de la toxicocinétique de ces neuf AHA a permis de dégager certaines caractéristiques communes entre ces molécules. L'absorption, le mode de distribution (libre ou fixé aux protéines plasmatiques) et le métabolisme des AHA dépendent du nombre et du type d'halogènes substitués. Certains AHA, comme l'ADBA et l'ABCA, ont une biodisponibilité plus faible, ce qui est potentiellement lié à un effet de premier passage hépatique. La biotransformation hépatique des acides di et trihaloacétiques fait intervenir la glutathion-S-transférase GSTZ1. Or, ces substances sont capables d'inhiber cette enzyme perturbant leur propre métabolisme et entraînant l'accumulation de métabolites toxiques. La durée d'exposition est un élément-clé probable dans le devenir et la toxicité de ces substances. La biotransformation par déshalogénéation de certains acides trihaloacétiques conduit à des acides dihaloacétiques qui sont par la suite métabolisés à leur tour en glyoxylate. L'élimination de ces substances se fait pour la plupart par voie rénale et semble augmenter avec le nombre d'halogènes présents dans la structure. Les AHA dihalogénés sont très largement métabolisés avant leur élimination. En revanche, chez l'Homme comme chez l'animal, le métabolisme de l'ATCA est faible puisqu'il est presque entièrement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Parmi les molécules les plus étudiées, les travaux des chercheurs ont pour la plupart mis en lumière certaines variabilités entre les espèces quant au devenir de la molécule dans l'organisme ce qui devra nécessairement être pris en compte. D'autres molécules comme l'AMBA, l'ADBCA et l'ATBA ont peu été étudiées et sont donc bien moins documentées. Une synthèse des données de la littérature portant sur la toxicocinétique des AHA est disponible dans le tableau en annexe 3.

6.1.2 Toxicité chronique

Les AHA étant présents dans les EDCH à faible concentration, seuls les effets sur la santé observés lors d'une exposition chronique aux AHA par voie orale ont été décrits.

6.1.2.1 Acide monochloroacétique

Dans le cadre des études du NTP (1992), des rats F344/N et des souris B6C3F1 des deux sexes (53-60 animaux/dose) ont reçu par gavage, dans de l'eau désionisée, des doses

d'AMCA non neutralisé⁹ de 0, 15 ou 30 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats et de 0, 50 ou 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris, cinq jours par semaine pendant 104 semaines (soit en moyenne 0, 11 et 21 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats et 0, 36 et 71 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris). De 7 à 10 rats supplémentaires par groupe de dose ont été utilisés en vue de sacrifices intermédiaires à six et 15 mois. Un examen histopathologique complet a été réalisé pour tous les animaux. Le poids moyen des rats mâles exposés à la plus forte dose a diminué d'environ 5% après 30 semaines par rapport aux témoins. La survie a diminué de manière significative chez les rats mâles ayant reçu la dose la plus élevée et chez les rats femelles aux deux doses mais aucune augmentation des lésions non néoplasiques (ou néoplasiques) n'est observée par rapport au groupe témoin. Les différences de survie étaient "dues à des causes indéterminées" non spécifiquement liés au traitement (NTP, 1992). Aucune modification du poids des organes n'est relevée à deux ans, ni pour les temps intermédiaires. Les lésions myocardiques observées dans une étude préliminaire de 13 semaines, ne sont pas retrouvées dans celle de deux ans, l'incidence des lésions dégénératives et inflammatoires du cœur étant similaire à celle observée chez les témoins. Dans les essais sur les souris, on observe une diminution du poids moyen des femelles exposées à la plus forte dose et une mortalité plus forte chez les mâles exposés à la dose élevée. Aucune autre particularité n'est relevée à l'exception d'une métaplasie de l'épithélium olfactif plus fréquemment observée chez les femelles exposées à la dose la plus forte mais qui selon le NTP résulte "du reflux de la solution de gavage plutôt que d'un effet toxique direct de l'acide monochloroacétique".

DeAngelo *et al.* (1997) ont exposé des rats F344/N mâles (50 animaux/dose) à 0 ; 3,5 ; 26 ou 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'AMCA neutralisé dans l'eau de boisson pendant une période allant jusqu'à deux ans. Un total de 18 à 21 animaux/dose ont été programmés pour des sacrifices intermédiaires (3 à 6 animaux/dose à 15, 30, 45 et 60 semaines dans le groupe le plus exposé et le groupe témoin à 60 semaines) ; 6 à 14 animaux/dose sont morts avant la fin de l'étude de causes non liées au traitement ; 23 à 25 animaux/dose ont été euthanasiés à 104 semaines. En plus du suivi habituel, un examen histopathologique complet et un bilan sérique ont été effectués en fin de traitement. Aucun mouvement enzymatique ou signe d'activation de la voie des peroxyosomes n'est retrouvé. Les auteurs mentionnent un accroissement des dégénérescences myocardiques, à 104 semaines à la plus forte dose, sans rapporter les incidences correspondantes. Aux deux doses les plus élevées, le poids corporel et le poids relatif du foie ont diminué. À la plus faible dose, le seul changement significatif était une augmentation du poids absolu et relatif de la rate alors qu'aux autres doses, ils ont significativement diminué par rapport aux témoins.

6.1.2.2 Acide dichloroacétique

La plupart des études chroniques disponibles ont été conçues pour évaluer la cancérogénicité de l'ADCA chez l'animal. Des effets toxiques ont principalement été observés au niveau rénal, hépatique et testiculaire. Une altération du métabolisme du glucose a également pu être

⁹ La nature acide de l'eau de boisson obtenue après contamination est généralement neutralisée dans les essais de long terme par un ajout de soude pour ramener son pH entre 5 et 7 permettant de la rendre plus appétente pour l'animal et éviter d'éventuels signes irritatifs. L'indication est rapportée si elle est précisée par les auteurs.

observé. Le tableau 10 reprend la synthèse des effets chroniques non cancéreux de l'ADCA cités par l'OEHHA (2022).

Tableau 10 : Résumé des études chroniques non cancérogènes de l'ADCA disponibles (OEHHA, 2022)

Espèce / Sexe	Dose, voie et temps d'exposition	Effets observés	Dose critique	Référence
Souris B6C3F1 mâles et femelles (10-35 / groupe)	Mâles : 0 ; 1 ou 2 g.L ⁻¹ (0, 140 ou 300 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé Femelles : 0 ou 2 g.L ⁻¹ (0 ou 480 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 52 semaines	Augmentation du poids relatif du foie, nécrose hépatique multifocale avec infiltration fréquente de lymphocytes ; cytomégalie ; accumulation de glycogène dans les hépatocytes.	LOAEL ¹⁰ = 140 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Bull <i>et al.</i> (1990)
Souris B6C3F1 mâles (9-30 / dose)	Étude 1 : 0 ; 0,05 ; 0,5 ou 5 g.L ⁻¹ (0 ; 7,6 ; 77 ou 486 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 60 semaines (15 semaines additionnelles pour certains animaux des groupes exposés aux 2 plus faibles doses) Étude 2 : 0 ou 3,5 g.L ⁻¹ (0 ou 410 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 60 semaines	Diminution du poids corporel observée à la plus forte dose dans les deux études ; augmentation du poids relatif du foie ^a et des reins dans l'étude 2.	NOAEL ¹¹ = 7,6 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ , basée sur l'augmentation du poids du foie	De Angelo <i>et al.</i> (1991)
Souris B6C3F1 mâles (20-24 / dose)	0 ou 0,5 g.L ⁻¹ (0 ou 88 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 104 semaines	Augmentation du poids relatif du foie ; cytomégalie hépatocellulaire et vacuolisation ; nécrose hépatique	-	Daniel <i>et al.</i> (1992)
Souris B6C3F1 femelles (40-134 / dose)	0 ; 0,2 ; 6,67 ou 20 mmol.L ⁻¹ (0 ; 40 ; 115 ou 330 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 360 ou 576 jours	Diminution du poids corporel à la plus forte dose après 576 jours ; augmentation du poids relatif du foie ^b ; augmentation de la vacuolisation hépatocellulaire après 360 et 576 jours d'exposition	LOAEL = 40 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Pereira (1996)
Souris B6C3F1 femelles (39-25 / dose)	0, 0,5 ou 3,5 g.L ⁻¹ (0 ; 94 ou 438 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé	Diminution de la prise de poids ; augmentation du poids relatif du foie (poids absolu non reporté)	NOAEL = 94 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Schroeder <i>et al.</i> (1997)

¹⁰ LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level, correspondant à la dose la plus faible pour laquelle un effet toxique est observé

¹¹ NOAEL : Non observed adverse effect level, correspondant à la dose la plus élevée à laquelle aucun effet toxique n'est observé

	Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 104 semaines			
Rats Fischer 344 mâles (50-78/ dose)	<p>Étude 1 : 0 ; 0,05 ; 0,50 ou 5 (abaissée à 2,5 → 2 → 1 en conséquence d'une neuropathie observée chez les animaux) g.L⁻¹ (0 ; 3,6 ; 40,2 ou 402 mg.kg⁻¹.j⁻¹) d'ADCA neutralisé</p> <p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 100 semaines</p> <p>Les animaux exposés à la plus forte dose ont été sacrifiés après 60 semaines d'exposition ; des sacrifices intermédiaires ont été effectués à 15, 30, 45 et 60 semaines.</p>	Augmentation du poids absolu des testicules à 40,2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ après 100 semaines	NOAEL = 3,6 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	De Angelo <i>et al.</i> (1996)
Rats Fischer 344 mâles (50-78/ dose)	<p>Étude 2 : 0 ou 2,5 → 1,5 → 1^c g.L⁻¹ (139 mg.kg⁻¹.j⁻¹) d'ADCA neutralisé.</p> <p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 103 semaines</p> <p>Des sacrifices intermédiaires ont été effectués à 14, 26, 52 et 78 semaines.</p>	Diminution du poids corporel ; diminution du poids absolu des testicules après 78 semaines	-	De Angelo <i>et al.</i> (1996)
Souris B6C3F1 mâles (35-88 / dose)	<p>0, 0,05, 0,5, 1, 2 ou 3,5 g.L⁻¹ (0 ; 8 ; 84 ; 168 ; 315 ou 429 mg.kg⁻¹.j⁻¹) d'ADCA neutralisé.</p> <p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 26, 52, 78 ou 100 semaines</p> <p>Des sacrifices intermédiaires ont été effectués à 26, 52 et 78 semaines à toutes les doses sauf la plus basse.</p>	Augmentation de la mortalité ; diminution du poids corporel ; augmentation du poids relatif et absolu du foie ; augmentation de la nécrose hépatique ; cytomégalie hépatique et vacuolisation cytoplasmique avec accumulation de glycogène ^d .	LOAEL = 84 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (poids du foie à 26 et 52 semaines)	De Angelo <i>et al.</i> (1999)
Souris mâles et femelles Tg.AC (15/sexe/dose)	<p>0, 0,5, 1 ou 2 g.L⁻¹ (0 ; 75 ; 145 ou 240 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles ; 0 ; 100 ; 180 ou 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles) d'ADCA neutralisé</p> <p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 26 semaines</p>	Diminution du poids corporel ; augmentation du poids relatif et absolu du foie ; vacuolisation cytoplasmique hépatique	LOAEL = 75 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (poids du foie)	NTP (2007b)
Souris mâles et femelles Tg.AC (10/sexe/dose)	<p>0 ; 0,5 ; 1 ou 2 g.L⁻¹ (0 ; 75 ; 150 ou 230 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles ; 0 ; 90 ; 185 ou 265 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles) d'ADCA neutralisé</p> <p>Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 41 semaines</p>	Diminution du poids corporel ; augmentation du poids relatif et absolu du foie	LOAEL = 75 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (poids du foie)	NTP (2007b)
Souris mâles et femelles p53 haplo-insuffisantes	<p>0 ; 0,5 ; 1 ou 2 g.L⁻¹ (0 ; 45 ; 80 ou 150 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les mâles ; 0 ; 80 ; 145 ou 220</p>	Diminution du poids corporel ; augmentation du poids relatif de multiples organes (cœur ; reins ;	LOAEL = 80 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (poids relatif du foie)	NTP (2007b)

(15/sexe/dose)	mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les femelles) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 26 semaines	foie ; poumons et testicules, probablement secondaire à la diminution du poids corporel) ; vacuolisation cytoplasmique hépatique à la 26 ^{ème} semaine.		
Souris mâles et femelles p53 haplo- insuffisantes (10/sexe/dose)	0 ; 0,5 ; 1 ou 2 g.L ⁻¹ (0 ; 45 ; 80 ou 140 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les mâles ; 0 ; 65 ; 140 ou 220 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les femelles) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 41 semaines	Diminution du poids corporel ; augmentation du poids relatif de multiples organes (cœur ; reins ; foie ; poumons et testicules, probablement secondaire à la diminution du poids corporel) ; Kystes ovariens chez les femelles à la plus forte dose à la 41 ^{ème} semaine	LOAEL = 65 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (poids corporel)	NTP (2007b)
Souris mâles B6C3F1 (25- 35/dose)	0 ou 5 g.L ⁻¹ (0 ou 1000 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ADCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 61 semaines ; Des groupes additionnels ont été traités préalablement à 2,5 ou 10 µg.kg ⁻¹ d'ENU (éthylnitrosourée) suivi de 0,2 ou 5 g.L ⁻¹ d'ADCA neutralisé pendant 61 semaines également.	Augmentation du poids relatif et absolu du foie pour tous les groupes Diminution du poids corporel du poids absolu des reins lors d'une exposition à 5 g.L ⁻¹ (avec ou sans ENU)	-	Herren- Freund <i>et</i> <i>al.</i> (1987)

^a Le poids relatif du foie (poids du foie en % du poids corporel) a augmenté à 77 et 486 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (6,83% ± 1,92 et 17,57 % ± 4,37 du poids corporel, respectivement, p<0.02) par rapport au contrôle (5,01%±0,32) et à 410 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (11,63 % ± 1,13, p<0.02) par rapport au contrôle (5,06%±0.32). La forte augmentation observée chez le groupe exposé à la dose de 486 mg.kg⁻¹.j⁻¹ « est due en grande partie à la présence de nodules en prolifération et aux lésions néoplasiques », selon les auteurs (DeAngelo *et al.*, 1991).

^b Les données sur le poids relatif du foie dans l'étude de Peirera (1996) sont présentées graphiquement, aucune significativité statistique aux doses individuelles n'est indiquée.

^c Les animaux traités ont reçu initialement une dose de 2,5 g.L⁻¹ d'ADCA, qui a été abaissée à 1,5 g.L⁻¹ à 8 semaines de traitement, puis à 1 g.L⁻¹ à 26 semaines due à une neurotoxicité transitoire observée à 2.5 g.L⁻¹.

^d Les données de cytomégalie et la vacuolisation cytoplasmique avec dépôt de glycogène ne sont pas disponibles dans l'étude de DeAngelo *et al.* (1999), mais le nombre et la sévérité étaient « dose dépendante et considérée significative chez tous les groupes examinés comparés au contrôle.

^e Souris transgénique avec l'oncogène v-Ha-ras fusionné au promoteur de la zêta-globine fœtale et à la séquence de polyadénylation/épissage du SV-40

^f Souris transgénique avec une mutation nulle dans un allèle de p53.

Au total, l'augmentation du poids relatif du foie et les modifications histopathologiques hépatiques qui l'accompagnent sont les effets les plus sensibles et les plus couramment observés dans les études d'exposition chronique à l'ADCA. L'impact au niveau testiculaire est plus variable, sans relation dose-effet et les variations pondérales à la hausse ou à la baisse du poids des testicules ne s'accompagnent d'aucune altération histologique.

6.1.2.3 Acide trichloroacétique

Comme l'ADCA, la plupart des études chroniques disponibles de l'ATCA ont été conçues pour évaluer sa cancérogénicité chez l'animal. Les études chroniques de l'ATCA sont résumées

dans le tableau 11 (OEHHA, 2022). Pour certaines études, les doses qui n'étaient pas ramenées à l'unité de poids corporel dans les publications ont été estimées par l'US EPA (2011) ou l'OEHHA (2022) en utilisant des valeurs par défaut pour le poids corporel et/ou la consommation d'eau (US EPA, 1988)

Tableau 11 : études concernant les effets chroniques non cancérogène de l'ATCA (OEHHA, 2022)

Espèce / Sexe	Dose, voie et temps d'exposition	Effets observés	Dose critique	Référence*
Souris B6C3F1 mâles (22/dose)	0 ou 5 g.L ⁻¹ (0 ou 1000 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ATCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 61 semaines ; Des groupes additionnels ont été traités préalablement à 2,5 ou 10 µg.kg ⁻¹ d'ENU (éthylNitrosourée) suivi de 0,2 ou 5 g.L ⁻¹ d'ATCA neutralisé pendant 61 semaines également.	Diminution du poids corporel, augmentation du poids relatif du foie	-	Herren-Freund <i>et al.</i> (1987)
Souris B6C3F1 mâles et femelles (10-35 / sexe/ dose)	Mâles : 0 ; 1 ou 2 g.L ⁻¹ (0, 164 ou 329 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 a}) Femelles : 0 ou 2 g.L ⁻¹ (0 ou 329 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 b}) d'ATCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 52 semaines ; Sacrifices intermédiaires : 5 mâles/dose à 0 et 2 g.L ⁻¹ à 15, 24 et 37 semaines	Augmentation du poids relatif du foie ; lésions nécrotiques dans le foie (faible incidence) ; hépatomégalie modérée et accumulation de glycogène ; accumulation de lipofuscine dans le foie.	LOAEL = 164 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Bull <i>et al.</i> (1990) ; Nelson <i>et al.</i> (1990)
Souris B6C3F1 mâles et femelles (10-35/sexe/dose)	Mâles (11/dose) : 2 g.L ⁻¹ (329 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 a}) Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 37 semaines ; sacrifice à 52 semaines	Lésions nécrotiques dans le foie (faible incidence) ; hépatomégalie modérée et accumulation de glycogène.	-	Bull <i>et al.</i> (1990) ; Nelson <i>et al.</i> (1990)
Souris B6C3F1 femelles (18-90/dose)	0 ; 2 ; 6,67 ou 20 mM (0, 44, 155 ou 453 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 c}) d'ATCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 51 ou 82 semaines	Diminution du poids corporel ; augmentation du poids relatif du foie (significativité statistique non indiquée) ; augmentation des lésions du foie, augmentation de la prolifération hépatique	NOAEL = 155 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Pereira (1996)
Rats F344/N mâles (19-24/dose)	0 ; 0,05 ; 0,5 ou 5 g.L ⁻¹ (0 ; 3,6 ; 32,5 ou 364 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ATCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 104 semaines Sacrifices intermédiaires à 15, 30, 45 et 60 semaines (3-6/dose)	Diminution du poids corporel, augmentation de l'ALT sérique ; augmentation de l'activité palmitoyl CoA oxidase dans le foie ; inflammation modérée du foie et nécrose	NOAEL = 32,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	DeAngelo <i>et al.</i> (1997)
Souris B6C3F1 mâles (12-22/dose)	0 ou 2 g.L ⁻¹ (0 ou 480 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 c}) d'ATCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 50 semaines	Augmentation transitoire du taux de prolifération des hépatocytes	-	Stauber and Bull (1997)

	Le groupe de souris prétraitées à l'ATCA a ensuite été divisé en sous-groupes de 12 animaux pour deux semaines d'exposition supplémentaire à 0 ; 0,02 ; 0,5 ; 1 ou 2 g.L ⁻¹ (0 ; 5 ; 115 ; 230 ou 460 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ATCA neutralisé dans l'eau de boisson.			
Souris B6C3F1 mâles et femelles (14-29/dose)	Traitement initial avec 30 mg.kg ⁻¹ de MNU (1-méthyl-1-nitrosourée) en injection intrapéritonéale puis de 0 ou 4 g.L ⁻¹ (0,96 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les femelles ^c ; 1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les mâles) d'ATCA Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 31 semaines	Augmentation du poids relatif du foie	-	Pereira <i>et al.</i> (2001)
Souris B6C3F1 mâles (20/dose)	0 ou 2 g.L ⁻¹ (0 ou 238 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 d}) Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 52 semaines	Augmentation du poids relatif du foie (seul organe examiné)	-	Bull <i>et al.</i> (2002)
Souris B6C3F1 mâles (20/dose)	0 ; 0,5 ou 2 g.L ⁻¹ (0 ; 55 ou 238 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 d}) Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 52 semaines	Augmentation du poids relatif du foie (seul organe examiné)	LOAEL = 55 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Bull <i>et al.</i> (2002)
Souris B6C3F1 mâles (30/dose)	Étude 1 : 0 ; 0,05 ; 0,5 ou 5 g.L ⁻¹ (0 ; 7,7 ; 68,2 ou 602,1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ATCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 60 semaines Sacrifices intermédiaires : 5/dose à 4, 15, 31 et 45 semaines	Diminution du poids corporel ; augmentation du poids relatif du foie ; nécrose hépatique ; inflammation et altérations cytoplasmiques centrotubulaires ; augmentation de la LDH sérique dans le foie après 30 semaines ; augmentation de l'activité palmitoyl CoA oxidase dans le foie ; augmentation de la prolifération hépatique à 20-60 semaines	NOAEL = 7,7 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (effet sur le poids relatif du foie)	DeAngelo <i>et al.</i> (2008)
Souris B6C3F1 mâles (57/dose)	Étude 2 : 0 ou 4,5 g.L ⁻¹ (0 ou 572 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) d'ATCA neutralisé Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 104 semaines Sacrifices intermédiaires :5/dose à 15, 39 et 45 semaines + 10 contrôles à 60 semaines)	Augmentation du poids relatif du foie après 15 et 45 semaines ; augmentation de l'activité palmitoyl CoA oxidase dans le foie ; augmentation de la prolifération hépatique	-	DeAngelo <i>et al.</i> (2008)
Souris B6C3F1 mâles (72/dose)	Étude 3 : 0 ; 0,05 ou 0,5 g.L ⁻¹ (0 ; 6,7 ou 81,2 mg.kg ⁻¹ .j ^{-1 e}) d'ATCA neutralisé	Augmentation de la prolifération hépatocytaire après 78 semaines sans augmentation significative	-	DeAngelo <i>et al.</i> (2008)

	Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson, 104 semaines Sacrifices intermédiaires : 8/dose à 26, 52 et 78 semaines	du poids relatif du foie à la faible dose		
--	--	---	--	--

* Les résultats d'études proviennent de multiples articles quand plusieurs références sont citées.

^a Les doses d'exposition pour les mâles et la LOAEL dans l'étude de Bull *et al.* (1990) ont été estimées par les auteurs selon l'US EPA (2011) ; aucune estimation n'a été proposée pour les femelles.

^b Les doses d'exposition pour les femelles dans l'étude de Bull *et al.* (1990) ont été calculées par l'OEHHA en utilisant les valeurs par défaut de l'US EPA (1988)

^c Doses calculées par l'US EPA (2011)

^d Doses calculées sur la base des données de consommation d'eau (5 mL par animaux et par jour) et des poids reportés à la fin de l'étude (Bull *et al.*, 2002).

^e Les doses dans l'étude de DeAngelo *et al.* (2008) ont été calculées par l'OEHHA sur la base des taux de consommation d'eau reportées et des concentrations en TCA mesurées. Ces doses sont différentes de celles reportées dans l'étude originale et de l'US EPA (2011) qui étaient de 6 et 58 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les groupes exposés à 0,05 et 0,5 g.L⁻¹.

Lors d'une exposition chronique par voie orale à l'ATCA, les principaux effets observés apparaissent au niveau hépatique : augmentation du poids du foie, apparition de lésions nécrotiques, augmentation de la prolifération cellulaire hépatique, augmentation de l'activité palmitoyl CoA oxidase.

Il faut toutefois noter que dans la plupart des études disponibles, seuls les effets sur le foie étaient observés et analysés. Il ne peut donc être exclu que l'ATCA entraîne des effets sur d'autres organes.

6.1.2.4 Acide monobromoacétique

L'OEHHA (2022) signale l'absence d'étude subchronique et chronique concernant l'AMBA, et retient comme seule étude disponible celle de Dalgaard-Mikkelsen *et al.* (1955) au cours de laquelle de l'AMBA mélangé aux aliments est administré à des porcs de race Danish-Country dans une étude multigénérationnelle. L'étude qui comporte un certain nombre de lacunes a davantage été conçue pour estimer une dose toxique chez des animaux de rente que comme une étude de toxicité sur la reproduction. En effet, de faibles concentrations d'AMBA inhibant la croissance de micro-organismes, notamment de champignons ; ces substances ont été utilisées comme conservateurs de denrées alimentaires avec un risque potentiel d'empoisonnement des animaux qui consommaient les aliments ainsi conservés. La toxicité générale, ainsi que les désordres neurologiques et reproductifs ont été examinés sur trois générations de porcs des deux sexes exposés à des doses variables d'AMBA administrées par une solution aqueuse d'AMBA à 10 % ajoutée à l'alimentation.

La première génération comprenait 13 porcs, divisés en un groupe témoin (un mâle et cinq femelles) et un groupe traité (deux mâles et cinq femelles). La concentration d'AMBA dans l'alimentation et la consommation alimentaire n'ont pas été rapportées de manière précise. Les doses administrées (20 mg.kg⁻¹.j⁻¹ au départ) ont diminué de façon spectaculaire au cours de l'expérience, en raison du poids corporel des animaux adultes, jusqu'à une dose quotidienne moyenne calculée au moment de la mise à mort de seulement 3,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ; en outre le poids de animaux a été quantifié numériquement à partir des courbes de poids. Il existe donc un niveau d'incertitude élevé sur les valeurs des doses ingérées en raison de l'imprécision de la publication décrivant l'étude.

À l'exception de deux animaux morts au cours de l'étude (de causes non liées au traitement selon les auteurs), aucun des animaux traités de la première génération n'a présenté de signes

de toxicité générale ou n'a "révélé de changements pathologiques, soit à l'inspection visuelle, soit à l'examen histologique" lors du sacrifice final (Dalgaard-Mikkelsen *et al.*, 1955).

La progéniture des femelles traitées (un mâle et sept femelles) et un mâle issu du groupe témoin ont constitué la deuxième génération traitée à l'AMBA mais avec des schémas posologiques variables dans le temps et allant jusqu'à 8000 mg.j⁻¹ et le refus de certains animaux de s'alimenter. Outre trois décès, plusieurs effets indésirables ont été rapportés pour sept animaux sur neuf dans la deuxième génération (mouvement lent, paralysie, dégénérescence des muscles squelettiques et du foie, hématurie, pathologies pulmonaires). Aucun groupe témoin n'a été utilisé dans les essais de deuxième génération (ni pour la troisième) et les informations sur le poids de certains animaux n'ont pas été rapportées. Dans la mesure où les animaux de la deuxième génération ont été exposés à la fois *in utero* et directement par le biais de la lactation et de l'alimentation, il n'est pas possible de déterminer si certains effets résultent d'une perturbation du développement. Plusieurs animaux de la troisième génération ont été exposés à des doses orales d'AMBA beaucoup plus élevées que celles utilisées lors de la première génération (jusqu'à plus de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹) et sont morts après un mois d'exposition de dégénérescence musculaire et de pathologies pulmonaires. Outre sa conception médiocre, l'étude souffre d'un petit nombre d'animaux par groupe de dose, de l'absence de contrôles pour la plupart des schémas posologiques, de doses et de durées de traitement variables dans le temps, d'une description des effets insuffisamment précise, de lacunes dans les examens histopathologiques réalisés et d'une rédaction imprécise.

La dose moyenne de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹, estimée pour les cinq animaux survivants de la première génération et étayée par les données limitées de l'étude de deuxième génération est considérée par l'OEHHA comme étant un NOAEL. Ce NOAEL, malgré les limites déjà exposées, serait protectrice par rapport à une étude de reprotoxicité de Linder *et al.* (1994) réalisée par gavage, pendant 2 semaines, à une dose de 0,25 mg.j⁻¹ (unique dose testée) restée sans effet sur huit rats mâles Sprague-Dawley (NOAEL à 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Elle serait également protectrice par rapport à une étude non publiée de Jonker (1998) à partir de laquelle un NOAEL de 10,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est retenue sur la base des réductions du poids corporel et de la consommation alimentaire observées chez des rats mâles traités pendant 90 jours (Commission européenne, 2013).

6.1.2.5 Acide dibromoacétique

Les effets chroniques de l'ADBA ont pu être observés dans les études du NTP (2007a), visant à évaluer le niveau de preuve de l'activité cancérogène de la substance. Les effets liés à une potentielle activité cancérogène de l'ADBA sont décrits en section 6.1.4.5.

Dans ces études, des rats F344/N (50 par sexe et par dose) et des souris B6C3F1 (50 par sexe et par dose) ont reçu de l'ADBA neutralisé (à pH 5) dans l'eau de boisson à des concentrations de 0, 50, 500 ou 1000 mg.L⁻¹ (équivalant à 0, 2, 20 et 40 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats mâles ; à 0, 2, 25 et 45 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles ; à 0, 4, 45 et 87 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris mâles et à 0, 4, 35 et 65 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles). Aucun effet sur la survie des deux espèces n'a été observé mais des lésions néoplasiques ont été détectées sur plusieurs organes chez les rats et chez les souris.

Une diminution du poids corporel moyen des rats a été observée à 1000 mg.L⁻¹ chez les mâles et les femelles à partir de 29 et 53 semaines, respectivement, et à 500 mg.L⁻¹ après 57 et 85 semaines, respectivement. Une diminution de la consommation d'eau a été également observée chez les deux sexes lors de l'exposition à 1000 mg.L⁻¹. Chez les rats mâles, en plus

des néoplasmes observés, une augmentation de l'incidence de dégénérescence kystique hépatique à des niveaux variables selon la dose est reportée pour tous les groupes traités. Au niveau pulmonaire, l'incidence d'une hyperplasie épithéliale alvéolaire (caractérisée par un épaississement focal des septa alvéolaires, avec maintien d'une architecture normale) est significativement augmentée chez les femelles exposées à 500 et 1000 mg.L⁻¹. On observe également une néphropathie (caractérisée par un épaississement de la membrane basale et des glomérules, des dépôts protéiques au niveau tubulaire et des infiltrats inflammatoires fibrosés) chez les rats femelles de tous les groupes exposés. Sur la base des effets observés sur le foie chez les mâles et le rein chez les femelles, l'OEHHA (2022) identifie une LOAEL de 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

La consommation d'eau des souris mâles et femelles n'a pas été affectée par l'exposition à l'ADBA. Une augmentation du poids moyen des souris mâles a été observée chez les groupes exposés à 50 et 500 mg.L⁻¹ par rapport au contrôle après la 85^{ème} semaine. Chez les mâles exposés à la plus forte dose, une augmentation significative de l'activité hématopoïétique de la rate portant à la fois sur les lignées myéloïdes et lymphoïdes est observée. Une augmentation de l'incidence de cataracte est également reportée. L'OEHHA (2022) identifie dans son rapport un NOAEL pour les mâles de 45 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et de 65 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les femelles.

6.1.2.6 Acide tribromoacétique

A ce jour, aucune étude de toxicité chronique n'a pu être identifiée pour l'acide tribromoacétique.

6.1.2.7 Acide bromochloroacétique

Les effets de l'exposition chronique à l'ABCA ont pu être observés dans les études du NTP (2009), visant à évaluer le niveau de preuve de l'activité toxique et cancérigène de la substance. Les effets liés à une potentielle activité cancérigène de l'ABCA sont décrits en section 6.1.4.7

Des souris B6C3F1 et des rats F344/N ont été exposés, pendant 2 ans, à de l'eau de boisson contenant 0, 250, 500 ou 1 000 mg.L⁻¹ d'ABCA (soit une dose de traitement de 10, 20, et 40 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'ABCA pour les rats mâles, 13, 25 et 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles, 25, 50, et 90 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris mâles et 15, 30 et 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles). Aucun effet sur la consommation d'eau des deux espèces n'a été observé.

Suite à l'exposition, aucun effet sur la survie des rats n'a été observé. Chez les mâles, le poids corporel moyen des animaux du groupe exposé à 500 mg.L⁻¹ était 8% inférieur à celui du groupe témoin après 81 semaines, et 10 % inférieur lorsque les animaux ont été exposés à 1000 mg.L⁻¹ après 69 semaines. Chez les femelles, le poids corporel moyen des animaux du groupe exposé à 1000 mg.L⁻¹ était 10% inférieur à celui du groupe témoin après 85 semaines. En plus des adénomes observés au niveau colorectal, deux cas d'hyperplasie muqueuse (caractérisée par l'augmentation de la longueur des cryptes ainsi que de leur densité) ont été recensés dans le côlon d'une femelle exposée à 1000 mg.L⁻¹ et dans le rectum d'une femelle exposée à 500 mg.L⁻¹. Dans le foie, l'incidence des foyers éosinophiles chez les femelles exposées à 500 mg.L⁻¹ et les mâles et femelles exposés à 1000 mg.L⁻¹, et celle des foyers cellulaires mixtes à la plus forte dose étaient significativement augmentées. Dans le poumon, l'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium alvéolaire était significativement augmentée chez les femelles exposées à 1000 mg.L⁻¹ mais sans perturbation de l'architecture globale.

La survie des souris mâles exposées à 1000 mg.L⁻¹ était significativement plus basse que celle du groupe témoin. Le poids corporel moyen des souris mâles exposées à 1000 mg.L⁻¹ était 12% inférieur à celui du groupe témoin après 97 semaines, et celui des femelles exposées à la même dose était 8% inférieur à celui du groupe témoin après 21 semaines. Le suivi visuel des animaux n'a mis en évidence aucun effet toxique apparent. Du point de vue histologique, une augmentation significative de l'incidence de la vacuolisation cytoplasmique hépatocytaire pour tous les groupes exposés, des foyers hépatiques éosinophiles chez les femelles exposées à 500 et 1000 mg.L⁻¹, ainsi qu'une nécrose centrolobulaire chez les mâles exposés à 1000 mg.L⁻¹ ont été observés. Les auteurs ont également relevé une augmentation significative de la prolifération hématopoïétique au niveau de la rate chez les mâles exposés à 500 et 1000 mg.L⁻¹, et de l'incidence de l'hyperplasie de la moelle osseuse des mâles exposés à 1000 mg.L⁻¹.

6.1.2.8 Acide bromodichloroacétique

Les effets chroniques de l'ABDCA ont pu être observés dans les études du NTP (2015), visant à évaluer le niveau de preuve de l'activité cancérogène de la substance. Les effets liés à une potentielle activité cancérogène de l'ABDCA sont décrits en section 6.1.4.8.

La monographie du NTP (2015) repose sur des essais de 105 semaines menées sur des souris B6C3F1 et des rats F344/NTac des deux sexes recevant de l'ABDCA *via* l'eau de boisson aux concentrations de 0, 250, 500 et 1000 mg.L⁻¹ (soit une dose de traitement de 23, 52, et 108 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris mâles, 17, 34 et 68 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles, 11, 21, et 43 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats mâles et 13, 28 et 57 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles).

La survie des rats femelles exposées à 500 et 1000 mg.L⁻¹ était significativement plus basse que celle des témoins. Le poids corporel moyen des mâles et femelles exposés à 1000 mg.L⁻¹ était d'environ 10% inférieur à celui du groupe témoin après 89 et 13 semaines, respectivement. Un impact sur la consommation d'eau a été relevé chez les rats mâles exposés à 1000 mg.L⁻¹ comparé au groupe témoin tout au long de l'étude, et chez les femelles exposées à la même dose durant la première année de l'étude seulement. Lors de l'évaluation intermédiaire à six mois, le poids relatif du foie des femelles exposées à 500 et 1000 mg.L⁻¹ était significativement supérieur à celui des groupes témoin. Dans la moelle osseuse, les incidences d'angiectasie dans tous les groupes mâles et femelles exposés, et d'hyperplasie dans tous les groupes de femelles exposées et chez les mâles exposés à 1000 mg.L⁻¹ étaient significativement supérieures par rapport aux incidences des témoins. Après deux ans d'exposition, l'incidence des foyers éosinophiles dans le foie des mâles exposés à 1000 mg.L⁻¹ et des femelles exposées à 500 et 1000 mg.L⁻¹ était significativement plus élevés. Les auteurs ont également relevé une augmentation significative de l'hématopoïèse au niveau hépatique et splénique chez les femelles exposées aux deux plus fortes doses.

La survie des souris mâles exposés aux deux plus fortes doses a significativement diminué. Les néoplasmes hépatiques étaient la cause principale des morts prématurées des mâles exposés à 500 et 1000 mg.L⁻¹ et des femelles exposées à la plus forte dose, selon les auteurs. Comparé aux témoins, le poids corporel moyen était 10% inférieur chez les mâles exposés à 500 mg.L⁻¹ après 73 semaines, chez les femelles exposées à 250 et 500 mg.L⁻¹ après 89 semaines et chez les femelles exposées à la plus forte dose après 73 semaines. La consommation d'eau a généralement augmenté par rapport aux témoins durant la seconde année de l'étude chez tous les groupes mâles exposés et chez les femelles exposées aux deux plus faibles doses. Lors de l'évaluation intermédiaire de six mois, le poids des reins des mâles exposés à 1000 mg.L⁻¹ était significativement supérieur à celui des témoins. Lors de

l'évaluation intermédiaire à 14 mois et de l'observation finale à 2 ans, une augmentation dose dépendante de l'incidence de foyers hépatiques hyperéosinophiles a été observée à la fois chez les souris mâles et femelles exposés à l'ABDCA, cette augmentation étant significative à la plus forte dose pour les deux sexes à 14 mois et chez les femelles aux deux plus fortes doses à 2 ans. L'incidence des atrophies testiculaires a augmenté de façon dose-dépendante et de manière significative dans les groupes exposés à 500 et 1 000 mg.L⁻¹.

6.1.2.9 Acide dibromochloroacétique

A ce jour, aucune étude de toxicité chronique n'a pu être identifiée pour l'acide dibromochloroacétique.

6.1.2.10 Conclusion

A ce jour, le jeu de données disponibles relatives à une exposition chronique par voie orale aux AHA est très variable d'une substance à l'autre.

Aucune donnée de toxicité chronique n'a pu être identifiée pour l'ATBA et l'ADBCA. Concernant l'AMBA, il est difficile de conclure quant aux effets survenus lors d'une exposition chronique par voie orale, la seule étude disponible ayant davantage été conçue pour estimer une dose toxique chez des animaux de rente. Pour l'ADBA, l'ABCA et l'ABDCA, les seules données disponibles sont issues de rapports élaborés par le NTP, visant à évaluer à l'origine le niveau de preuve de l'activité cancérogène de chaque substance. Les AHA les plus étudiés sont l'ADCA et l'ATCA.

Après une exposition chronique par voie orale, des effets hépatiques sont observés (modification du poids du foie, nécrose et/ou modifications histopathologiques) pour la plupart des AHA (AMCA, ADCA, ATCA, ADBA, ABCA, ADBCA), et constituent le plus souvent les effets les plus sensibles. Cependant, dans les études disponibles pour l'ATCA, seuls les effets sur le foie étaient observés et analysés. Il ne peut donc être exclu que l'ATCA entraîne des effets sur d'autres organes.

D'autres effets ont pu également être observés : l'AMCA entraîne une diminution du poids corporel, des reins et de la rate. Une néphropathie a pu être observée après exposition à l'ADBA. L'ABDCA entraîne également des effets au niveau de la moelle osseuse (angiectasie et hyperplasie).

6.1.3 **Génotoxicité *in vitro* et *in vivo***

6.1.3.1 Acide monochloroacétique

Les tests de mutagénicité (Tableau 12) effectués sur *Salmonella* Typhimurium TA 98, TA100, TA 102, TA 104, TA1535, TA1537, TA1538, RSJ100 et les souches de *E. coli* WP2uvrA et WP2uvrA/pKM101 avec ou sans activation métabolique exogène n'ont révélé aucun signe de potentiel génotoxique mis à part l'étude de Kargalioglu *et al.* (2002). L'AMCA n'a eu aucun impact sur *Escherichia coli* WP100, souche déficiente en matière de réparation de l'ADN (Mamber *et al.*, 1983 ; NTP, 1992) et n'a pas induit l'expression du gène umuC sur *Salmonella* Typhimurium TA1535/psK1002 (NTP, 1992 ; Nakamura *et al.*, 1987 ; Ono *et al.*, 1991 ; Stalter

et al., 2016), le SOS chromotest¹² sur *E. coli* PQ37, avec et sans activation métabolique, est également resté négatif (Giller, 1997). Ces résultats indiquent que l'exposition à l'AMCA n'induit pas de mutation ponctuelle ou de dommage primaire à l'ADN dans les modèles bactériens.

Les tests *in vitro* sur cellules de mammifères montrent que globalement l'AMCA n'induit pas d'aberration chromosomique, ni d'échange de chromatides sœurs dans les cellules de fibroblastes pulmonaires de hamster chinois (NTP, 1992 ; Sawada *et al.*, 1987). Une augmentation, liée à la dose, des échanges de chromatides sœurs a été observée, sans activation, dans les cellules CHO mais aucune aberration chromosomique n'a été observée après traitement avec ou sans activation (Galloway *et al.*, 1987 ; NTP, 1992).

Un test sur lymphocytes humains sans activation métabolique a montré des aberrations de type chromatidique, aucune aberration de type chromosomique n'étant observée (Escobar-Hoyos *et al.*, 2013). Par ailleurs, l'AMCA n'a pas provoqué de rupture de brin d'ADN dans des cultures primaires d'hépatocytes de rat et de souris ou sur des cellules CCRF-CEM humaines (Chang, 1992). Les tests de mutagénèse sur cellules de mammifères (locus Tk ou HPRT) donnent des résultats plus équivoques et parfois positifs mais à des concentrations cytotoxiques par une acidification du milieu ce qui rend les résultats discutables. Les tests des Comètes, qui mesurent également les dommages causés à l'ADN, étaient quant à eux tous positifs tant sur des cellules CHO (Plewa *et al.*, 2002 ; Komaki *et al.*, 2009) que sur des lymphocytes humains. Sur ce dernier type cellulaire, l'AMCA a cependant montré un potentiel génotoxique 67 fois plus faible que l'AMBA (Escobar-Hoyos *et al.*, 2013).

Concernant les essais *in vivo* (Tableau 13), on observe une absence d'activité clastogène dans le test du micronoyau chez le triton *Pleurodèles waltl* (Giller, 1997) ou d'induction de mutations létales récessives liées au sexe sur *Drosophila melanogaster* par voie orale (Fouremant, 1994 ; NTP, 1992). L'AMCA n'a provoqué aucune rupture de brins d'ADN dans la rate, le duodénum et l'estomac de souris, ni dans le foie de souris et de rats traités par voie orale *in vivo* (Chang *et al.*, 1992).

¹² Test colorimétrique quantitatif permettant d'évaluer le potentiel génotoxique de composés chimiques. Ce test mesure l'expression de gènes induits par des agents génotoxiques chez *E. coli*, au moyen d'une fusion avec le gène structural de la β -galactosidase.

Tableau 12 : Tests de génotoxicité *in vitro* de l'AMCA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Ames TA98, TA100, TA1535, TA1537	-	-	0,8-1,000 µg/puit	Hoechst AG (1979)
Ames TA1530	-	-	0,4-40 µmol.mL ⁻¹	Malaveille <i>et al.</i> (1975)
Ames TA1535	-	ND	0,1 – 1,000 mmol	Rannung <i>et al.</i> (1976)
Ames TA1530	-	-	0,4-40 µmog.mL ⁻¹	Bartsch et Montesano (1975)
Ames TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537, TA1538, E coli WP2uvrA et WP2uvrA/pKM101	-	-	10-5000 µg/puit	JETOC (1996)
Ames TA98, TA100, TA1535, TA1537	-	-	Jusqu'à 1 mg/puit	McCann et Ames (1976)
Ames TA1530, TA1535, G46	-	-	0,1 - 1 mg/puit	Bartsch <i>et al.</i> (1975)
Ames TA98, TA100, TA1535, TA1537	-	-	10 µg -3,3 mg/puit	NTP (1992)
Ames TA100 (Ames fluctuation)	-	-	0,3 – 300 µg.mL ⁻¹ (sans S9) 0,03 – 10 mg.mL ⁻¹ (avec S9)	Giller <i>et al.</i> (1997)
Ames TA104 (Ames fluctuation)	-	-	1 mg.mL ⁻¹	Nelson <i>et al.</i> (2001)
Ames TA98	+	-	2-28 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
Ames TA100	+	+	2-25 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
Ames TA100, TA1535, TA1537, TA98	-	-	0 -3333 µg/puit	CEBS ¹³ (ID910172)
Ames TA100, TA1535, TA97, TA98	-	-	0 - 6666 µg/puit	CEBS (IDA15096)
Ames RSJ100	-	-	2-26 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
SOS-umuC test TA1535 /pSK1002	-	-	≤330 µg.mL ⁻¹	Nakamura <i>et al.</i> (1987) NTP (1992)
SOS-umuC test TA1535 /pSK1002	-	-	485,4 µg.mL ⁻¹	Ono <i>et al.</i> (1991)
SOS-umuC test TA1535 /pSK1002	(+)	ND	0,3 – 16 mmol	Zhang <i>et al.</i> (2016)
SOS-umuC test TA1535 /pSK1002	-	-	98 µmol - 12 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)
SOS chromo test E.coli PQ37	-	-	1 µg.mL ⁻¹ – 3 mg.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
Test rec E coli WP2 /WP100 (uvrA ⁻ recA ⁻)	-	-	3 cc non reportées	Mamber <i>et al.</i> (1983) NTP (1992)
Test de mutation du locus HPRT cellules V79	-	ND	<2,1mmol (200 µg.mL ⁻¹)	Huberman <i>et al.</i> (1975)
Test de mutation du locus HPRT cellules CHO	+	+	0,1 – 3mmol	Zhang <i>et al.</i> (2010)
Test de mutation reverse sur locus Tk cellules L51178Y	ND	+ (effet pH)	exp.1 : 330 - 785 µg.mL ⁻¹ exp.2 : 139 -1048 µg.mL ⁻¹	Amacher et Turner (1982)

¹³ Base de donnée Chemical Effects in Biological Systems (CEBS) contenant des données de génotoxicité étudiés par le NTP (<https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/>)

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Test de mutation reverse sur locus Tk cellules L51178Y	+	ND	31,3-800 µg.mL ⁻¹ pH acide dès 400 µg.mL ⁻¹	McGregor <i>et al.</i> (1987) NTP (1992)
Test de mutation reverse sur locus Tk cellules L51178Y	+	ND	50, 100, 200, 400, 800 mg.L ⁻¹	CEBS (ID486223)
Échange chromatides sœurs cellules CHO	+	-	0,05 – 0,5 mg.mL ⁻¹ (sans S9) 0,05 – 1,6 mg.mL ⁻¹ (avec S9)	CEBS (ID265221_SCE) Galloway <i>et al.</i> (1987) NTP (1992)
Échange chromatides sœurs cellules CHL	-	-	0,06 – 0,25 mg.mL ⁻¹	Sawada <i>et al.</i> (1987) NTP (1992)
Test aberrations chromosomiques cellules CHO	-	-	0,05 – 0,5 mg.mL ⁻¹ (sans S9) 0,05 – 1,6 mg.mL ⁻¹ (avec S9)	CEBS (ID265221_CA) Galloway <i>et al.</i> (1987) NTP (1992)
Test aberrations chromosomiques cellules CHL	-	-	0,06 – 0,25 mg.mL ⁻¹	Sawada <i>et al.</i> (1987) NTP (1992)
Test aberrations chromosomiques lymphocytes humains	+	ND	1-1470 µM	Escobar-Hoyos <i>et al.</i> (2013)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	+	-	1, 5, 10 mmol pour 4 h	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (lymphoblastes CCRF-CEM)	(+) (à 10mmol)	ND	1, 5, 10 mmol pour 2 h	Chang <i>et al.</i> (1992)
Test des comètes cellules CHO-AS52	+	ND	0,1 – 1,0 mmol	Plewa <i>et al.</i> (2002)
Test des comètes cellules CHO	+	ND	6 mmol	Komaki <i>et al.</i> (2009)
Test des comètes cellules FHs	+	ND	1 – 6,5 mmol (estimées)	Attene-Ramos <i>et al.</i> (2010)
Test des comètes lymphocytes humains	+	ND	1– 2940 µmol	Escobar- Hoyos <i>et al.</i> (2013)

§ Les résultats obtenus à 5 mmol (hépatocytes de rat) et 10 mmol (hépatocytes de rat et de souris) indiquent une augmentation des ruptures de brins d'ADN survenant secondairement à la cytotoxicité, comme le démontre la libération simultanée de LDH dans le milieu de culture.

ND = non déterminé ; – = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 13 : Tests de génotoxicité *in vivo* de l'AMCA

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Essai de déroulement alcalin de l'ADN	Rats F344 mâles n=?	1 mmol.kg ⁻¹ (94,5 mg.kg ⁻¹), (gavage, 4 h)	-	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN	Souris B6C3F1 mâles n=2	Foie, rate : 94,5 et 472 mg.kg ⁻¹ estomac et duodénum : 945 mg.kg ⁻¹ (gavage, 4 h)	-	Chang <i>et al.</i> (1992)
Test du micronoyaux triton	<i>Pleurodeles waltl</i> larves	10, 20, 40 mg.L ⁻¹ par aquarium	-	Giller (1997)
Essai de Mutation Létale Récessive liée au Sexe	<i>Drosophila melanogaster</i>	400 ppm (alimentation) 900 ppm (injection)	- à 400 ppm Équivoque à 900ppm	Fouremant (1994) NTP (1992) CEBS (ID255229SLRL)

ND = non déterminé ; – = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

6.1.3.2 Acide dichloroacétique

L'ADCA (Tableau 14) donne des résultats variables dans le test d'Ames, les souches de *S. Typhimurium* TA100, TA98 et RSJ100 donnent des résultats majoritairement positifs alors qu'aucune mutation ponctuelle n'est observée pour les souches *S. Typhimurium* TA104, TA1535, TA1537 et TA1538 ou dans la souche WP2uvrA d'*E.coli*. De la même façon, les essais explorant les systèmes de réparation de l'ADN sur bactéries (Waskell (1978) ; Ono *et al.*, (1991) ; DeMarini *et al.*, (1994) ; Giller *et al.*, (1997) ; Stalter *et al.*, (2016) ; Zhang *et al.*, (2016)) donnent des résultats contradictoires se partageant de manière égale entre résultats positifs et négatifs. Harrington-Brock *et al.* (1998) ont obtenu des résultats faiblement positifs sur un test de mutation génique au locus Tk et un test d'aberration chromosomique sur cellules L5178Y alors que Fox *et al.* (1996) avaient obtenu des résultats négatifs. Varshney *et al.*, 2013, signalent l'apparition de micronoyaux dans un essai sur lymphocytes humains, mais Harrington-Brock *et al.* (1998) ne retrouvent ni micronoyaux, ni aneuploïdie. Par ailleurs, aucune rupture des brins d'ADN n'a été observée dans les cellules lymphoblastoïdes humaines CCRF-CEM lors d'un test de déroulement alcalin de l'ADN (Chang *et al.*, 1992) et des tests des comètes sur cellules ovariennes de hamster chinois sont également négatifs (Kargalioglu *et al.*, (2002) ; Plewa *et al.*, (2004) ; Plewa *et al.*, (2010)). Hu *et al.*, (2017) obtiennent des résultats différents mais sur des cellules végétales (*Vicia faba*).

Aucune différence statistiquement significative, par rapport aux témoins (Tableau 15), dans la fréquence des mutations chez des souris transgéniques B6C3F1 mâles hébergeant le gène *Lacl* bactérien et ayant reçu de l'ADCA, *via* l'eau de boisson, à 1,0 ou 3,5 g.L⁻¹ (Leavitt *et al.*, 1997) n'a été observée après quatre ou 10 semaines de traitement, quelle que soit la dose. Mais, après 60 semaines, la fréquence des mutations chez les souris traitées a été augmentée respectivement de 1,3 fois et 2,3 fois par rapport aux témoins avec un spectre de mutation différent de celui observé chez les souris non traitées. Austin *et al.* (1996) observent l'apparition d'adduits à l'ADN d'hépatocytes provenant de souris B6C3F1 ayant reçu de l'ADCA neutralisé (300 mg.kg⁻¹) par gavage, cette augmentation reste cependant modérée par rapport à celle observée chez les animaux recevant des AHA bromés.

Fusco *et al.* (1996) ont également étudié le potentiel génotoxique *in vivo* chez des souris B6C3F1 mâles contaminés par l'eau de boisson pendant une période allant jusqu'à 31 semaines. Le test des comètes s'est révélé positif à la plus forte dose (3,5 g.L⁻¹) après 28 jours et des micronoyaux érythrocytaires ont été observés à différents temps expérimentaux à cette dose. Des réponses positives lors du test d'élution alcaline de l'ADN sont également rapportées chez le rat F344 et la souris B6C3F1 (Nelson et Bull, 1988 ; Nelson *et al.*, 1989). Chang *et al.* (1992) ont mené une série d'essais sur des rats F344 et des souris B6C3F1 selon différents schémas d'exposition sans mettre en évidence de cassure simple brin de l'ADN par le test de déroulement alcalin de l'ADN.

Enfin une série de tests du micronoyau a été réalisée, dans le cadre du NTP (2007b), sur différentes souches de souris (B6C3F1, Tg.AC, p53 haplo-insuffisante) exposées à des doses d'ADCA allant jusqu'à 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹, pendant une période allant jusqu'à 26 semaines, aucun de ces tests n'a montré une action clastogène.

Tableau 14 : Tests de génotoxicité *in vitro* de l'ADCA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Ames TA98, TA1538	+	+	1 – 10 µg/puit (0,5 – 5 µg.mL ⁻¹)	Herbert <i>et al.</i> (1980)
Ames TA100, TA1535, TA1537	-	-	1 – 10 µg/puit (0,5 – 5 µg.mL ⁻¹)	Herbert <i>et al.</i> (1980)
Ames TA100	+	+	Jusqu'à 0,6 mg.mL ⁻¹	DeMarini <i>et al.</i> (1994)
Ames TA98, TA100, TA1535, TA1537, <i>E. coli</i> WP2uvrA	-	-	0,3 – 5 mg/puit	Fox <i>et al.</i> (1996)
Ames TA100 ('Ames fluctuation)	+	+	-S9 : 0,03 – 3 mg.mL ⁻¹ +S9 : 0,3 – 10 mg.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
Ames TA 104	-	-	1 mg.mL ⁻¹	Nelson <i>et al.</i> (2001)
Ames TA98, TA100	+	-	-S9 : 10 – 60 mmol +S9 : 5 – 60 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
Ames RSJ100	+	-	-S9 : 5 – 80 mmol +S9 : 5 – 60 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
Ames TA100, TA1535	+	-	33 µg – 6666 µg/puit, DMSO	CEBS (ID024933) NTP (2007b)
Ames TA98	-	-	3 µg – 3,333 µg/puit, DMSO	CEBS (ID024933) NTP (2007b)
Ames TA100	+	-	33 - 6666 µg/puit	CEBS (IDA67820)
Ames TA98	-	-	3 - 3333 µg/puit	CEBS (IDA67820)
Test réparation ADN <i>S. Typhimurium</i> TS24 <i>recA</i> , TA2322 <i>polA</i> , TA1950 <i>uvrB</i>	-	ND	31 mg/puit	Waskell (1978)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	-	+	58,5 µg.mL ⁻¹	Ono <i>et al.</i> (1991)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	-	-	130 µmol - 16 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	ND	0,2 – 17,3 mmol	Zhang <i>et al.</i> (2016)
SOS chromotest <i>E. coli</i> PQ37	+	-	0,01 µg.mL ⁻¹ – 10 mg.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
Induction prophage λ induction <i>E. coli</i> WP2 Sλ	-	(+)	Jusqu'à 5 mg.mL ⁻¹	DeMarini <i>et al.</i> (1994)
Test de mutation du locus HPRT cellules CHO	+	ND	0,2 - 10 mmol	Zhang <i>et al.</i> (2010)
Test de mutation reverse sur locus Tk (cellules L51178Y)	-	-	0,125 – 5 mg.mL ⁻¹	Fox <i>et al.</i> (1996)
Test de mutation reverse sur locus Tk (cellules L51178Y)	(+)	ND	0,1 – 0,8 mg.mL ⁻¹	Harrington- Brock <i>et al.</i> (1998)
Test d'aberrations chromosomiques (cellules L51178Y)	+	ND	0,6, 0,8 mg.mL ⁻¹	Harrington-Brock <i>et al.</i> (1998)
Test d'aberrations chromosomiques (cellules CHO)	-	-	1,25 – 5 mg.mL ⁻¹	Fox <i>et al.</i> (1996)
Aneuploidie, micronoyaux	-	ND	0,6, 0,8 mg.mL ⁻¹	Harrington- Brock <i>et al.</i> (1998)
Test du micronoyau (lymphocytes humains)	+	ND	25, 50 or 100 µg.mL ⁻¹	Varshney <i>et al.</i> (2013)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes souris B6C3F1 et rats F344 et cellules CCRF-CEM)	-	ND	1 – 20 mmol (souris) 1 – 10 mmol (rats) 1 – 10 mmol (CCRF-CEM)	Chang <i>et al.</i> (1992)
Test des comètes cellules CHO	-	ND	1 – 25 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002) Plewa <i>et al.</i> (2010)

Tableau 15 : Tests de génotoxicité *in vivo* de l'ADCA

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Mutations du locus LacI	Souris transgéniques mâles Big Blue B6C3F1 (5-6/dose/temps)	0, 1 ou 3,5 g.L ⁻¹ ADCA neutralisé eau de boisson pour 4, 10, or 60 semaines	+ (1 et 3,5 g.L ⁻¹ à 60 semaines)	Leavitt <i>et al.</i> (1997)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Rats mâles F344 (5-27/dose)	15, 41, 113 or 3,300 mg.kg ⁻¹ ADCA non neutralisé (gavage, 4 heures)	+ (à la plus forte dose)	Nelson and Bull (1988)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (5-28/dose)	0,7, 17 or 6,500 mg.kg ⁻¹ ADCA non neutralisé (gavage, 4 heures)	+ (à la plus forte dose)	Nelson and Bull (1988)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6-13/dose/temps)	10, or 500 mg.kg ⁻¹ ADCA non neutralisé (gavage (dose unique) 1, 2, 4, 8 ou 24 heures)	+ (1, 2 et 4 heures ; à toutes doses)	Nelson <i>et al.</i> (1989)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes, cellules épithéliales estomac et duodénum)	Souris mâles B6C3F1	1-10 mmol.kg ⁻¹ (0,13-1,3 g.kg ⁻¹) ADCA neutralisé (gavage, 4 heures (4/dose))	- (Foie) - (duodénum et estomac)	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1	0,5, or 5 g.L ⁻¹ ADCA neutralisé eau de boisson pour 7 ou 14 jours (3/dose/temps)	-	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Rats mâles F344	1-5 mmol.kg ⁻¹ (0,13-0,65 g.kg ⁻¹) ADCA neutralisé (gavage, 4 heures (dose unique) (4/dose))	-	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Rats mâles F344	0,05, 0,5, or 2 g.L ⁻¹ ADCA neutralisé eau de boisson pour 30 jours (5/dose)	-	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN	Souris mâles B6C3F1 (8/dose/temps)	300 mg.kg ⁻¹ sodium dichloroacétate, gavage (dose unique) 6 ou 12 heures	+	Hassoun and Dey (2008)
Test des comètes	Souris mâles B6C3F1 (10/dose/temps)	0,5, 1, 2, ou 3,5 g.L ⁻¹ ADCA neutralisé eau de boisson pour 28 jours	+ (à la plus forte dose)	Fuscoe <i>et al.</i> (1996)
Test du micronoyau et test des comètes	<i>Vicia faba</i> (méristème des racines) (3/dose)	1 µM-1 mmol ADCA eau pendant 5 heures	+ (à 1 mmol pour les deux tests)	Hu <i>et al.</i> (2017)
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles B6C3F1 (10/dose)	67, 125, 250, 500, 1000 mg.L ⁻¹ 13 semaines	- (mâles) + (femelles à 1g.L ⁻¹)	CEBS (ID: A67778)
Test du micronoyau	Souris mâles B6C3F1 (10/dose/temps)	0,5, 1, 2, or 3,5 g.L ⁻¹ ADCA neutralisé eau de boisson pour 9 ou 28 jours	+ (à 9 jours à la forte dose) - (à 28 jours)	Fuscoe <i>et al.</i> (1996)

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Test du micronoyau	Souris mâles B6C3F1 (10/dose/temps)	3,5 g.L ⁻¹ ADCA neutralisé eau de boisson pour 10, 26 ou 31 semaines	+	Fuscoe <i>et al.</i> (1996)
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles B6C3F1 (10/sexe/dose)	67, 125, 250, 500, 1000 mg.L ⁻¹ ADCA non neutralisé eau de boisson pour 3 mois	+/- (femelles : tendance positive sans significativité par rapport aux témoins)	NTP (2007b) §
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles hémizygote Tg,AC (FVB/N) (15/dose)	500, 1000, 2000 mg.L ⁻¹ 26 semaines (eau boisson)	- (mâles) - (femelles)	CEBS (ID: A72842)
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles hémizygote Tg,AC (FVB/N) (12-15/dose)	31, 125, 500 mg.kg ⁻¹ 26 semaines (acétone, cutanée)	- (mâles) - (femelles)	CEBS (ID: A15985)
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles Tg,AC (8-15/ sexe/dose)	Étude 1 : 75, 145, ou 240 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour mâles ; 100, 180, ou 300 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour femelles) eau de boisson pour 26 semaines Étude 2 : 22,3, 89,3, ou 357 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ voie cutanée pour 26 semaines	- (mâles) - (femelles)	NTP (2007b)§§
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles p53 haplo insuffisante (14-15/sexe/dose)	0,5, 1, ou 2 g.L ⁻¹ (0, 45, 80, ou 150 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour mâles ; 0, 80, 145, ou 220 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour femelles eau de boisson pour 26 semaines	- (mâles) - (femelles)	CEBS (ID: A91472) NTP (2007b)
Test du micronoyau	<i>Pleurodeles walti</i> larves (15/dose)	20-80 µg.mL ⁻¹ ADCA non neutralisé eau pour 12 jours	-	Giller <i>et al.</i> (1997)
Adduit à l'ADN (8-OHdG) (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose/temps)	Dose unique : 300 mg.kg ⁻¹ ADCA neutralisé (gavage) 0, 4, 6 ou 8 heures	+	(à 4 et 6 heures) Austin <i>et al.</i> (1996)

§ correspond à l'étude CEBS (ID: 67778) l'interprétation statistique étant faite par NTP

§§ correspond aux études CEBS (ID: A72842) et CESB (ID: A15985) les estimations de doses étant faites par NTP

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

6.1.3.3 Acide trichloroacétique

Des études de mutagenicité chez les bactéries (Tableau 16) ont été réalisées sur de nombreuses souches de *S. Typhimurium* (TA97, TA98, TA100, TA104, TA1535, TA1537, TA1538 et RSJ100), la quasi-totalité d'entre elles ont montré une absence d'effet, à l'exception d'un test d'Ames en fluctuation sur TA100 qui a donné un résultat faiblement positif (Giller *et al.*, 1997). Une faible augmentation de la réparation de l'ADN a également été montrée dans un test SOS en présence d'activation métabolique (Ono *et al.*, 1991). L'ATCA a été testé dans un essai de mutation du gène HPRT sur des cellules d'ovaires de hamster chinois (Zhang *et al.*, 2010) et n'a entraîné aucune augmentation du nombre de mutants, en revanche Harrington-Brock *et al.* (1998) sur des cellules de lymphome de souris L5178Y Tk⁺/- 3.7.2C observent une faible augmentation de la fréquence de mutation avec activation métabolique pour des doses supérieures à 2 mg.mL⁻¹. Varshney *et al.* (2013) ont montré l'apparition de micronoyaux dans de lymphocytes humains tandis que Chang *et al.* (1992) sur la lignée lymphoblastique humaine CCRF-CEM n'observent aucunes cassures de l'ADN sur un test de déroulement alcalin et Plewa *et al.* (2002) obtiennent des résultats négatifs dans un test des comètes sur cellules CHO. L'ATCA provoque des lésions de type chromatidiques dans la moelle osseuse de souris (Bhunya et Behera, 1987) et de poulets (Bhunya et Jena, 1996) exposés *in vivo* par injection intrapéritonéale mais aucune relation dose-effet n'est retrouvée et l'exposition par voie orale entraîne des désordres bien plus faibles (Tableau 17). Une augmentation modérée de la fréquence des érythrocytes micronucléés dans un test du micronoyau chez le triton (*Pleurodeles waltl*) est également observée après exposition à l'acide trichloroacétique (Giller *et al.*, 1997). Plusieurs études *in vivo* ont examiné la capacité de l'acide trichloroacétique à induire des ruptures de l'ADN à l'aide de l'essai de déroulement en milieu alcalin (Nelson et Bull, 1988 ; Nelson *et al.*, 1989 ; Styles *et al.*, 1991 ; Chang *et al.*, 1992 ; Hassoun *et al.*, 2010 et 2014). Des augmentations de la fréquence des cassures simple-brin (SSB) ont été induites après exposition de rats et de souris *in vivo*, les souris étant plus sensibles que les rats (Nelson et Bull, 1988). Cependant, la réparation de ces cassures s'opère rapidement, avec un retour aux niveaux des animaux témoins dans les 8 heures suivant l'administration (Nelson *et al.*, 1989). Dans des essais similaires, Styles *et al.* (1991), Chang *et al.* (1992) et Plewa *et al.* (2002) n'ont retrouvé aucune induction notable de SSB dans l'ADN du foie chez les souris B6C3F1. Par ailleurs, aucune cassure n'a été détectée chez des rats F344 jusqu'à une dose de 5 mmol.kg⁻¹ (817 mg.kg⁻¹).

En revanche Hassoun *et al.* (2010 et 2014) confirment les résultats de Nelson en observant une augmentation dose-dépendante des cassures simple-brin chez les souris B6C3F1 mâles traités à l'ATCA par gavage pendant quatre ou 13 semaines. La recherche d'adduits à l'ADN hépatocytaire (8-OHdG) est réalisée au cours de deux études chez la souris B6C3F1 mâle, Austin *et al.* (1996) obtiennent un résultat positif à 300 mg.kg⁻¹ 6, 8 et 10 h après un traitement, en dose unique par gavage, tandis que Parrish *et al.* (1996) ont des résultats négatifs après avoir exposé les souris à des doses d'ATCA allant jusqu'à 500 mg.kg⁻¹ pendant 21 et 71 jours *via* l'eau de boisson.

Tableau 16 : Tests de génotoxicité *in vitro* de l'ATCA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Test de mutagenicité sur <i>B. subtilis</i> H17 Rec ⁺ et M45 Rec ⁻	-	ND	20 µg/plaque (10 mm diamètre)	Shirasu <i>et al.</i> (1976)
Ames TA98, TA100	-	-	0,45 mg/puit	Waskell (1978)
Ames TA1535, TA100	-	-	0,25-4 mg/puit	Nestmann <i>et al.</i> (1980)
Ames TA98	(+)	-	0,25-4 mg/puit	Nestmann <i>et al.</i> (1980)
Ames TA1537, TA1538	-	-	0,25-4 mg/puit	Nestmann <i>et al.</i> (1980)
Ames TA100	-	ND	0,1-1000 µg/puit	Rapson <i>et al.</i> (1980)
Ames TA98, TA100	-	-	jusqu'à 5 mg/puit	Moriya <i>et al.</i> (1983)
Ames TA100	-	-	0-10 mg.mL ⁻¹	DeMarini <i>et al.</i> (1994)
Ames TA100 (Test d'Ames fluctuation)	+	+	- S9 : 0,03-10 mg.mL ⁻¹ + S9 : 1-10 mg.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
Ames TA 100	-	-	1 mg.mL ⁻¹	Nelson <i>et al.</i> (2001)
Ames TA98, TA100, RSJ100	-	-	0,1-100 mmol	Plewa <i>et al.</i> (2002)
Ames TA97, TA98, TA100, TA1535	-	-	33, 100, 333, 1000, 3333, 10000 µg/puit	CEBS (ID: A37135)
SOS chromotest <i>E. coli</i> PQ37	-	-	0,01 µg.mL ⁻¹ – 10 g.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	-	-	0,1-16 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	(+)	ND	0,1-28,1 mmol	Zhang <i>et al.</i> (2016)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	(+)	+	58,5 µg.mL ⁻¹	Ono <i>et al.</i> (1991)
Induction du prophage λ <i>E. coli</i> WP2	-	-	Jusqu'à 10 mg.mL ⁻¹	DeMarini <i>et al.</i> (1994)
Test de mutation reverse sur locus Tk (cellules L51178Y tk+/-3.7.2C)	-	+ (modéré)	0,75-3,4 mg.mL ⁻¹	Harrington-Brock <i>et al.</i> (1998)
Test de mutation du locus HPRT cellules CHO	-	ND	0,2 - 10 mmol (33 - 1 630 µg.mL ⁻¹)	Zhang <i>et al.</i> (2010)
Test aberrations chromosomiques lymphocytes humains	-	ND	1-100 µg.mL ⁻¹	Kurinyi (1984)
Test aberrations chromosomiques sur <i>C. tectorum</i> and <i>A. cepa</i>	-	ND	0,1-10 mg.mL ⁻¹	Kurinyi (1984)
Test du micronoyau	-	-	0,5-5 mg.mL ⁻¹	Mackay <i>et al.</i> (1995)
Test du micronoyau (lymphocytes humains)	+	ND	25, 50 or 100 µg.mL ⁻¹	Varshney <i>et al.</i> (2013)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (souris B6C3F1, rats F344 cellules CCRF-CEM)	-	ND	0,1-10 mmol (souris) 1-10 mmol (rat, CCRF-CEM)	Chang <i>et al.</i> (1992)
Test des comètes cellules CHO	-	ND	0,1-3 mmol	Plewa <i>et al.</i> (2002)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 17 : Tests de génotoxicité *in vivo* de l'ATCA

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Essai d'aberration chromosomique sur moelle de mammifère	Souris Swiss (3/dose, sexe non précisé)	500 mg.kg ⁻¹ , gavage, 24 h. post-traitement	+	Bhunya et Behera (1987)
Essai d'aberration chromosomique sur moelle de mammifère	Souris mâles et femelles C57BL/6JfBL10/Alpk (10/sexe/dose)	337, 675, ou 1080 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (mâles); 405, 810, ou 1620 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (femelles) ATCA neutralisé, injection ip, 2j sacrifié 6 -24 heures post-traitement	- (mâles) - (femelles)	Mackay <i>et al.</i> (1995)
Essai d'aberration chromosomique sur moelle de mammifère	Poulets White Leghorn mâles et femelles (4/dose)	400 mg.kg ⁻¹ gavage, sacrifié à 24 heures post- traitement	+/- (pas d'effet dose- réponse)	Bhunya et Jena (1996)
Essai d'aberration chromosomique sur moelle de mammifère	Souris mâles	1, 10, 100, 500 ou 1000 mg.kg ⁻¹ sodium trichloroacétate, gavage; sacrifié à 20 heures post- traitement	-	Kurinyi (1984)
Test du micronoyau	<i>Pleurodeles waltii</i> larves (15/dose)	40, 80 ou 160 µg.mL ⁻¹ pendant 12 jours	+ (modéré)	Giller <i>et al.</i> (1997)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Rats mâles F344 (5-27/dose)	0,7-25 mmol.kg ⁻¹ gavage, sacrifié à 4 heures post- traitement	+ (à la plus forte dose)	Nelson et Bull (1988)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F (5-28/dose)	0,001-0,1 mmol.kg ⁻¹ gavage, sacrifié à 4 heures post- traitement	+ (à la plus forte dose)	Nelson et Bull (1988)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6-13/dose/temps)	500 mg.kg ⁻¹ gavage, sacrifié à 1, 2, 4, 8, ou 24 heures post- traitement	+ (à 1, 2 et 4 heures)	Nelson <i>et al.</i> (1989)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (5/dose)	500 mg.kg ⁻¹ ATCA neutralisé et non neutralisé gavage, sacrifié à 24 heures post- traitement	-	Styles <i>et al.</i> (1991)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (5/dose)	1,2 ou 3 doses de 500 mg.kg ⁻¹ ATCA neutralisé gavage, sacrifié 1 heure après la dernière dose	-	Styles <i>et al.</i> (1991)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Rats mâles F344 (4/dose)	1 ou 5 mmol.kg ⁻¹ (164 ou 817 mg.kg ⁻¹) ATCA neutralisé gavage, sacrifié à 4 heures post-traitement	-	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (8/dose/temps)	300 mg.kg ⁻¹ sodium trichloroacétate gavage, sacrifié à 6 et 12 heures post- traitement	+ (à 12 heures)	Hassoun et Dey (2008)

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (7/dose/temps)	7,7, 77, 154, ou 410 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ ATCA neutralisé gavage pour 4 ou 13 semaines	+ (à tous les temps pour les doses ≥ 77 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Hassoun <i>et al.</i> (2010)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose)	12,5, 25 ou 50 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ sodium trichloroacétate gavage pour 13 semaines	+ (pour les doses ≥25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	Hassoun <i>et al.</i> (2014)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (4/dose)	16, 0,82 ou 1,6 g.kg ⁻¹ ATCA neutralisé gavage, sacrifié à 4 heures post-traitement	(+) (à la plus forte dose)	Chang <i>et al.</i> (1992)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (cellules épithéliales de l'estomac et du duodénum)	Souris mâles B6C3F1 (4/dose)	1,6 g.kg ⁻¹ ATCA neutralisé gavage, sacrifié à 4 heures post-traitement	-	Chang <i>et al.</i> (1992)
Test du micronoyau et test des comètes	<i>V. faba</i> (3/dose)	1 μM-1 mmol (micronoyaux) 1-100 μmol (comètes) eau pour 5 heures	+ (≥100 μmol pour les deux tests)	Hu <i>et al.</i> (2017)
Adduit à l'ADN (8-OHdG) (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose/temps)	30, 100, 300 mg.kg ⁻¹ ATCA neutralisé gavage (dose unique) sacrifié à 6, 8 ou 10 heures post- traitement	+ (à la plus forte dose à 8 et 10 heures)	Austin <i>et al.</i> (1996)
Adduit à l'ADN (8-OHdG) (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose/temps)	25, 125 ou 500 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ ATCA eau boisson pour 21 ou 71 jours	-	Parrish <i>et al.</i> (1996)
Long amplicon quantitative PCR (lésions ADN nucléaire)	<i>Caenorhabditis elegans</i> souche Bristol N2	2, 0,4, 0,6, 0,8, ou 1 mmol	-	Zuo <i>et al.</i> (2017)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

6.1.3.4 Acide monobromoacétique

Les études de toxicité génétique de l'AMBA sont résumées dans le tableau 18. Les essais bactériens sont globalement négatifs sans activation métabolique et avec activation des mutations réverses ont été obtenues seulement sur *S. typhimurium* TA 100 par Kargalioglu *et al.* (2002) et dans certains tests du NTP (CEBS ID : A55725 ; ID : A15349) ainsi que sur TA1535/pSK1002 par Zhang *et al.* (2016) dans un essai SOS umuC. Kargalioglu *et al.*, observent que l'ABCA est 36 fois plus génotoxique que l'ADCA et 150 fois plus que l'AMCA. En revanche les tests *in vitro*, sur cellules de mammifères sont, à l'exception de ceux de Liviak *et al.* (2010), tous positifs qu'il s'agisse d'essais d'aberration chromosomique (Escobar-Hoyos *et al.*, 2013), de mutation génique HPRT (Zhang *et al.*, 2010), du micronoyau (Ali *et al.*, 2014) ou des comètes (Plewa *et al.*, 2010 ; Muellner *et al.*, 2010 ; Attene-Ramos *et al.*, 2010 ; Zhang *et al.*, 2012 ; Dad *et al.*, 2013 ; Escobar-Hoyos *et al.*, 2013 ; Ali *et al.*, 2014 ; Pals *et al.*, 2016). Ali *et al.* (2014) obtiennent une réduction à la fois des cassures des brins d'ADN (test des comètes) et du nombre de micronoyaux par l'ajout d'antioxydants, laissant supposer l'implication d'espèces réactives de l'oxygène dans la clastogénèse.

Muellner *et al.* 2010 ont associé les essais *in vitro* à une analyse toxicogénomique destinée à évaluer la modulation de l'expression des gènes impliqués dans les réparations de l'ADN et les réponses toxiques au niveau cellulaire, en les comparant à des profils transcriptomiques de témoins correspondants. Les niveaux de près de trente transcrits ont été modulés à un degré statistiquement significatif, à la hausse ou à la baisse, en réponse à un traitement par l'AMBA. La majorité des profils de transcription modifiés sont des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, en particulier la réparation des cassures double-brins de l'ADN, et dans la régulation du cycle cellulaire (BRCA1 et RAD9A). De la même manière, Attene-Ramos *et al.* 2010, ont observé que la majorité des profils transcriptomiques modifiés étaient associés aux gènes ATM, MAPK, p53, BRCA1, BRCA2 et ATR impliquées dans la réponse aux dommages de l'ADN et régulant différentes étapes de la progression du cycle cellulaire ou de l'apoptose. Enfin, les tests des comètes ont montré de manière globale que la puissance génotoxique était décroissante en fonction de l'halogène porté par l'acide monohaloacétique (AMIA > AMBA >> AMCA). Komaki *et al.* (2009) ont utilisé le test des comètes pour étudier la cinétique de réparation des cassures des brins de l'ADN de trois acides monohaloacétiques, la concentration de chacun ayant été choisie pour générer approximativement le même niveau de dommages génotoxiques. Les noyaux des cellules CHO traitées avec l'AMBA ont montré la plus faible vitesse de réparation de l'ADN ($t_{50} = 296$ min) par rapport à celle de l'AMCA ou de l'AMIA ($t_{50} = 134$ et 84 min) ce qui suggère que des lésions de l'ADN de nature différente sont induites.

Les essais réalisés *in vivo* (Tableau 19) sont peu nombreux, ils n'impliquent pas des cellules de mammifères et ne montrent aucun effet génotoxique (Giller *et al.*, 1997 ; Zuo *et al.*, 2017).

Tableau 18 : Tests de génotoxicité *in vitro* de l'AMBA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Ames TA100 (Test d'Ames fluctuation)	-	(+)	0,03-30 µg.mL ⁻¹ (sans S9) 0,3-300 µg.mL ⁻¹ (avec S9)	Giller <i>et al.</i> (1997)
Ames TA98, TA100 et RSJ100	-	+	0,7 – 76 µg.mL ⁻¹	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
Ames TA100	-	+	3 - 333 µg/puit	CEBS (ID: A55725)
Ames TA 98	-	-	3 - 333 µg/puit	CEBS (ID: A55725)
Ames TA100	-	+	3 - 666 µg/puit	CEBS (ID: A15349)
Ames TA 98	-	-	3 - 666 µg/puit	CEBS (ID: A15349)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	ND	13,9 – 222 µg.mL ⁻¹	Zhang <i>et al.</i> (2016)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	-	-	0,07 µmol - 21 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)
SOS chromotest <i>E. coli</i> PQ37	-	-	1 µg.mL ⁻¹ – 3 mg.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
Test aberrations chromosomiques lymphocytes humains	+	ND	0,6 - 153 µg.mL ⁻¹	Escobar- Hoyos <i>et al.</i> (2013)
Test de mutation génique sur le gène HGPRT cellules CHO-K1	+	ND	1,4-111 µg.mL ⁻¹	Zhang <i>et al.</i> (2010)
Test du micronoyau (lymphocytes humains)	+	ND	0,014-0,875 µg.mL ⁻¹	Ali <i>et al.</i> (2014)
Test micronoyau cellules humaines TK6	-	ND	0,07-2,8 µg.mL ⁻¹	Liviak <i>et al.</i> (2010)
Test du micronoyau <i>Vicia faba</i>	+	ND	0,014-13,9 µg.mL ⁻¹	Hu <i>et al.</i> (2017)
Essai de déroulement alcalin de l'ADN (cellules L-1210)	+	ND	13,9 µg.mL ⁻¹	Stratton <i>et al.</i> (1981)
Test des comètes cellules CHO	+	ND	0,35 – 3,5 µg.mL ⁻¹	Plewa <i>et al.</i> (2002) Plewa <i>et al.</i> (2010)
Test des comètes cellules FHs	+	ND	4,2 - 21 µg.mL ⁻¹	Muellner <i>et al.</i> (2010)
Test des comètes cellules FHs	+	ND	4,5-14 µg.mL ⁻¹	Attene- Ramos <i>et al.</i> (2010)
Test des comètes cellules HepG2	+	ND	1,3 ng.mL ⁻¹ - 13,4 µg.mL ⁻¹	Zhang <i>et al.</i> (2012)
Test des comètes cellules CHO	+	ND	8,3 µg.mL ⁻¹	Dad <i>et al.</i> (2013)
Test des comètes lymphocytes humains	+	ND	0,6 - 38 µg.mL ⁻¹	Escobar- Hoyos <i>et al.</i> (2013)
Test des comètes cellules CHO	+	ND	6,9 et 13,9 µg.mL ⁻¹	Pals <i>et al.</i> (2016)
Test des comètes cellules CHO	+	ND	8,3 µg.mL ⁻¹	Komaki <i>et al.</i> (2009)
Test des comètes lymphocytes humains	+	ND	3,5 µg.mL ⁻¹	Ali <i>et al.</i> (2014)
Test des comètes <i>Vicia faba</i>	+	ND	0,14-13,9 µg.mL ⁻¹	Hu <i>et al.</i> (2017)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 19 : Tests de génotoxicité in vivo de l'AMBA

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Test du micronoyau triton	<i>Pleurodeles waltl</i> larves (15/dose)	10-40 µg.mL ⁻¹ AMBA non neutralisé pendant 12 jours	-	Giller <i>et al.</i> (1997)
Long amplicon quantitative PCR (lésions ADN nucléaire)	<i>C. Elegans</i> (5000/dose)	0,2 – 1 mmol AMBA non neutralisé pendant 24 heures	-	Zuo <i>et al.</i> (2017)

ND = non déterminé ; – = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

6.1.3.5 Acide dibromoacétique

Plusieurs études ont montré que l'ADBA est génotoxique *in vitro* et *in vivo* (Tableaux 20 et Tableau 21). Il est toujours mutagène pour la souche TA100 de *Salmonella Typhimurium* dans le test d'Ames sur gélose ou en fluctuation (Giller *et al.*, 1997 ; Fang *et al.*, 2001 ; Kargalioglu *et al.*, 2002), parfois pour la souche TA98 (Kargalioglu *et al.*, 2002) et ne semble pas mutagène dans la souche RSJ100, dérivé de la TA1535. En revanche il répond positivement dans les systèmes bactériens explorant la réparation de l'ADN, SOS chromotest (Giller *et al.*, 1997) et SOS umuC (Zhang *et al.*, 2016 ; Stalter *et al.*, 2016). L'ABCA est également mutagène dans le test de mutation génétique HPRT sur des cellules ovariennes de hamster chinois (Zhang *et al.*, 2010). Il présente également une activité clastogène sur différents types cellulaires mammaliens ou végétaux *in vitro* (Fang *et al.*, 2001 ; Hu *et al.*, 2017 ; Plewa *et al.*, 2002 ; Zhang *et al.*, 2012) et *in vivo* où il entraîne une augmentation significative des micronoyaux dans les érythrocytes de souris B6C3F1 mâles traitées avec de l'ADBA dans l'eau de boisson pendant trois mois (NTP, 2007a). Enfin il provoque des lésions oxydatives de l'ADN hépatique (adduits de 8-hydroxydéoxyguanosine), chez des souris B6C3F1 mâles (Austin *et al.*, 1996 ; Parrish *et al.*, 1996).

6.1.3.6 Acide tribromoacétique

Pour l'ATBA (Tableau 22), les seules études de mutagénicité disponibles semblent être celles réalisées dans le cadre du NTP, il s'agit de deux tests d'Ames réalisé jusqu'à 10 000 µg/puits, l'un sur *S. Typhimurium* TA100 équivoque sans activation et positif avec activation, l'autre sur TA98 négatif avec et sans activation métabolique (CEBS ID : A77953). Par ailleurs, un test SOS umuC est fortement positif (Stalter *et al.*, 2016) et un test des comètes sur cellules CHO (Plewa *et al.*, 2010) est également positif.

Tableau 20 : Tests de génotoxicité *in vitro* de l'ADBA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Ames TA100 (Test d'Ames fluctuation)	+	+	-S9 : 0,003 – 3 mg.mL ⁻¹ +S9 : 0,01 – 10 mg.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
Ames TA100 (Test d'Ames fluctuation)	+	+	1 mg.mL ⁻¹	Nelson <i>et al.</i> (2001)
Ames TA98	-	-	5 mg/puit	Fang <i>et al.</i> (2001)
Ames TA100	+	+	0,5 mg/puit	Fang <i>et al.</i> (2001)
Ames TA98	+	+	0,15 – 16 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
Ames TA100	+	+	-S9 : 0,15 – 16 mmol +S9 : 0,015 – 15,5 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
Ames TA98	-	-	33 µg – 10 mg/puit	NTP (2007a)
Ames TA100	+	+	33 µg – 10 mg/puit	NTP (2007a)
Ames TA100	+	+	33, 100, 333, 1000, 3333, 10000 µg/puit	CEBS (ID : A36379)
Ames TA 98	-	-	33, 100, 333, 1000, 3333, 10000 µg/puit	CEBS (2017)
Ames RSJ100	-	-	0,015 – 15,5 mmol	Kargalioglu <i>et al.</i> (2002)
SOS chromotest <i>E. coli</i> PQ37	+	+	-S9 : 0,2 – 0,75 mg.mL ⁻¹ +S9 : 0,1 – 3 mg.mL ⁻¹	Giller <i>et al.</i> (1997)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	ND	1 – 14 mmol	Zhang <i>et al.</i> (2016)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	ND	18 µmol – 2,3 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)
Test de mutation génique sur le gène HGPRT cellules CHO-K1	+	ND	0,02 – 1 mmol	Zhang <i>et al.</i> (2010)
Test du micronoyau cellules NIH3T3	+	ND	100 µg/puit	Fang <i>et al.</i> (2001)
Test du micronoyau <i>V. faba</i>	+	ND	0,1 µmol – 1 mmol	Hu <i>et al.</i> (2017)
Test des comètes cellules CHO-AS52	+	ND	0,25 – 5,0 mmol	Plewa <i>et al.</i> (2002)
Test des comètes cellules HepG2	+	ND	1 µmol – 1 mmol	Zhang <i>et al.</i> (2012)
Test des comètes <i>V. faba</i>	+	ND	0,1 µmol – 1 mmol	Hu <i>et al.</i> (2017)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 21 : Tests de géotoxicité *in vivo* de l'ADBA

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence	
Adduit à l'ADN (8-OHdG) (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose/temps)	30, 100, 300 mg.kg ⁻¹ ADBA neutralisé, gavage (dose unique) sacrifié à 1, 3, 5, 7, 9, 12 heures post- traitement	+	(pour tous les temps à la plus forte dose)	Austin <i>et al.</i> (1996)
Adduit à l'ADN (8-OHdG) (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose)	29, 144, 578 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ ADBA non neutralisé eau de boisson pendant 21 jours	+		Parrish <i>et al.</i> (1996)
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles B6C3F1 (9-10/sexe/ dose)	16, 30, 56, 115, 230 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour mâles 0, 17, 34, 67, 132, 260 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour femelles ADBA neutralisé eau de boisson pendant 3 mois	+ (mâles) - (femelles)		NTP (2007a)
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles B6C3F1 (10/dose)	125, 250, 500, 1000, 2000 mg.L ⁻¹ pendant 90 jours	+ (mâles) - (femelles)		CEBS (2017)
Test du micronoyau triton	<i>Pleurodeles waltii</i> larves (15/dose)	20, 40, 80 µg.mL ⁻¹ ADBA non neutralisé pendant 12 jours	-		Giller <i>et al.</i> (1997)
Long amplicon quantitative PCR (lésions ADN nucléaire)	<i>C. elegans</i> souche Bristol N2	0,2, 0,4, 0,6, 0,8, ou 1 mmol ADBA non neutralisé	-		Zuo <i>et al.</i> (2017)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 22 : Tests de géotoxicité *in vitro* de l'ATBA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Ames TA100	équivoque	+	0, 33, 100, 333, 1000, 3333, 6666, 10000 µg/puit	CEBS (ID: A77953)
Ames TA98)	-	-	0, 100, 333, 1000, 3333, 10000 µg/puit	CEBS (ID: A77953)
Test des comètes cellules CHO	+	ND	jusqu'à 5 mmol	Plewa <i>et al.</i> (2010)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	+	14 µmol - 1,8 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

6.1.3.7 Acide bromochloroacétique

Les données sur la génotoxicité de l'ABCA sont moins étayées (Tableaux 23 et 24). Dans des essais de mutagénicité sur bactéries réalisés dans le cadre du NTP, l'ABCA donne des résultats positifs sur *Salmonella* Typhimurium TA100 avec ou sans système d'activation métabolique. Il n'est pas mutagène dans les souches TA98, ou *Escherichia coli* WP2 uvrA/pKM101 (CEBS ID : A34210 et A83330). Des lésions oxydatives de l'ADN hépatique (8-OHdG) sont observées chez la souris B6C3F1 mâles (Austin *et al.*, 1996 ; Parrish *et al.*, 1996). Par ailleurs, des cassures de l'ADN dans des cellules ovariennes de hamster chinois sont observées dans un test des comètes (Plewa *et al.*, 2010) alors qu'un test micronoyau *in vivo* sur des souris B6C3F1 intoxiquées *via* l'eau de boisson jusqu'à 1000 mg.L⁻¹ ne montre pas d'effet clastogène (CEBS ID : A22969).

6.1.3.8 Acide bromodichloroacétique

De même, pour l'ABDCA, les études disponibles sont principalement celles réalisées dans le cadre du NTP (Tableau 25). Il s'agit d'une série de test d'Ames qui donnent des résultats variables tantôt positifs tantôt négatifs sur les souches *S. Typhimurium* TA97, TA98 et TA100 ; dans la souche *E.coli* pkM101, un effet mutagène a été observé avec et sans activation. Un test du micronoyau, *in vivo*, réalisé sur des souris B6C3F1 intoxiquées *via* l'eau de boisson jusqu'à 1000 mg.L⁻¹ n'a pas montré d'effet clastogène (CEBS ID : 97618), un test des comètes sur cellules CHO (Plewa *et al.*, 2010) est également négatif (Tableau 26). En revanche, le test SOS umu test de Stalter *et al.*, (2016) est positif, surtout sans activation métabolique.

6.1.3.9 Acide dibromochloroacétique

Les données de génotoxicité concernant l'ADBCA sont très limitées (Tableau 27), on retrouve un test des comètes positif (Plewa *et al.*, 2010) ainsi qu'un test SOS umu positif surtout sans activation métabolique (Stalter *et al.*, 2016) à un niveau et pour une concentration équivalente à l'ABDCA.

Tableau 23 : Tests de géotoxicité *in vitro* de l'ABCA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Ames TA100	-	+	-S9 : 10, 50, 100, 500 µg/puit +S9 : 1; 2,50 ; 5 ; 7,5 et 10 mg/puit	CEBS (ID : A34210)
Ames <i>E.coli</i> pkM101	-	-	-S9 : 10, 50, 100, 500 µg/puit +S9 : 1; 2,50 ; 5 ; 7,5 et 10 mg/puit	CEBS (ID : A34210)
Ames TA100	+	+	33, 100, 333, 666 1000, 3333 µg/puit	CEBS (ID : A83330)
Ames TA98	-	-	33, 100, 333, 1000, 3333 µg/puit	CEBS (ID : A83330)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	+	18 µmol - 2,2mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 24 : Tests de géotoxicité *in vivo* de l'ABCA

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Test du micronoyaux	Souris mâles et femelles B6C3F1 (10/dose)	62,5, 125, 250,500, 1000 mg.L ⁻¹ pendant 13 semaines	- (mâles) - (femelles)	CEBS (ID : A22969)
Adduit à l'ADN (8-OHdG) (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose/temps)	30, 100, 300 mg.kg ⁻¹ ABCA neutralisé, gavage (dose unique) sacrifié entre 1 et 12 heures post- traitement	+ (à partir de 5 heures à la plus forte dose)	Austin <i>et al.</i> (1996)
Adduit à l'ADN (8-OHdG) (hépatocytes)	Souris mâles B6C3F1 (6/dose/temps)	0,1 ; 0,5 et 2 g.L ⁻¹ ABCA non neutralisé eau de boisson pendant 21 jours	+	Parrish <i>et al.</i> (1996)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 25 : Tests de génotoxicité *in vitro* de l'ABDCA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Ames TA97, TA98, TA100	+	E	0, 500, 1000, 1500, 3000, 4500, 6000 µg/puit	CEBS (ID: G97039)
Ames <i>E.coli</i> pKM101	+	+	0, 500, 1000, 1500, 3000, 4500, 6000 µg/puit	CEBS (ID: G97039)
Ames TA97	-	(+)	0, 33, 100, 333, 666, 1000, 1666, 3333, 6666, 10000 µg/puit	CEBS (ID: A75232)
Ames TA98, TA1535	-	-	0, 100, 333, 1000, 3333, 10000 µg/puit	CEBS (ID: A75232)
Ames TA100	-	E	0, 100, 333, 666, 1000, 1666, 3333, 6666, 10000 µg/puit	CEBS (ID: A75232)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	+	0,6 µmol - 0,3 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)
Test des comètes sur cellules CHO	-	ND	jusqu'à 10 mmol	Plewa <i>et al.</i> (2010)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 26 : Tests de génotoxicité *in vivo* de l'ABDCA

Tests	Espèce/sexe	Dose/ exposition/durée	Résultat	Référence
Test du micronoyau	Souris mâles et femelles B6C3F1 (10/dose)	0, 62,5, 125, 250,500, 1000 mg.L ⁻¹ pendant 13 semaines	- (mâles) - (femelles)	CEBS (ID: A97618)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque.

Tableau 27 : Tests de génotoxicité *in vitro* de l'ADBCA

Tests	Sans activation	Avec activation	Concentration	Références
Test des comètes cellules CHO	+	ND	jusqu'à 15 mmol	Plewa <i>et al.</i> (2010)
SOS-umuC test <i>S. Typhimurium</i> TA1535/pSK1002	+	+	12 µmol - 1,4 mmol	Stalter <i>et al.</i> (2016)

ND = non déterminé ; - = négatif ; (+) = faiblement positif ; + = positif ; ± = résultats mixtes ; (±) = faiblement positif et négative ; E = équivoque

6.1.3.10. Conclusion

En général, les résultats de mutagénicité (mutations réverses, réponse SOS et induction de prophages) chez diverses souches de *Salmonella* Typhimurium et *Escherichia coli* sont majoritairement négatifs pour l'ATCA et généralement positifs pour l'AMBA, ADBA, ABCA, ABDCA et ADBCA. Chez l'AMCA, ADCA et ATBA, les résultats de ces tests peuvent se montrer faiblement positifs ou mixtes dans l'ensemble. L'activation métabolique ne renforce habituellement pas la mutagénicité voire parfois la diminue.

Les preuves les plus solides de génotoxicité sont plutôt apportées par des modèles mammaliens et concernent les ruptures de brins de l'ADN, les mutations géniques, l'apparition de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques. Pour ce type d'essai, ce sont là encore les molécules bromées qui montrent le plus clairement des effets.

6.1.4 Cancérogénicité chez l'animal

Sur les neuf AHA retenus, six molécules, ont été testées dans des études de cancérogénicité (Tableau 28).

Deux AHA (ADCA et ATCA) ont également été utilisés dans des études d'initiation-promotion (Herren-Freund et Pereira, 1986 ; Herren-Freund *et al.*, 1987 ; Pereira *et al.*, 1997 ; Pereira et Phelps, 1996) principalement sur la souris B3C6F1 aboutissant à des incidences accrues d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les animaux initiés par la méthylnitrosourée, l'éthylnitrosourée ou le carbamate de vinyle mais la plupart de ces études présentent des lacunes méthodologiques (faible nombre d'animaux pour certains groupes, absence de témoins non-initiés,...).

Les études de cancérogénicité menées par le NTP et par l'équipe de DeAngelo sont généralement considérées comme les plus informatives.

Dans l'ensemble, les données fournissent des preuves solides de cancérogénèse hépatique chez les rongeurs. Des néoplasmes hépatiques ont été induits de manière significative par tous les acides dihaloacétiques (ADCA, ADBA, ABCA) et trihaloacétiques (ATCA, ABDCA) chez des souris mâles et femelles, *via* l'eau de boisson, dans des études bien menées pendant au moins 12 mois. La voie d'exposition étant principalement l'eau de boisson, l'exposition initiale du foie à partir de la circulation du tractus gastro-intestinal *via* le système porte hépatique pourrait être une cause de la localisation hépatique fréquente des néoplasmes des AHA (effet de premier passage). La monographie du NTP (2018) ne relève pas de différence nette selon le type ou le nombre d'halogènes pour les adénomes et les carcinomes hépatiques. En revanche, les acides bromoacétiques pourraient être plus spécifiquement liés à l'apparition d'hépatoblastomes, leur incidence ayant été significativement augmentée chez les souris mâles par les trois acides bromoacétiques testés par le NTP ainsi que par l'ABDCA chez les souris femelles.

Tableau 28 : Aperçu des études de cancérogénicité concernant les neuf AHA

Acide haloacétique	Espèces / sexe	Voie d'exposition	Exposition/durée totale	Référence
AMCA	Rat F344/N ♂♀	Eau de boisson	104 sem./104 sem.	NTP 1992
	Souris B6C3F1 ♂♀	Eau de boisson	104 sem./104 sem.	NTP 1992
	Rat F344 ♂	Eau de boisson	104 sem./104 sem.	DeAngelo <i>et al.</i> , 1997
	Souris ICR/Ha Swiss ♀	Cutanée - IP	65 sem.	Van Duuren <i>et al.</i> , 1974
ADCA	Rat F344 ♂	Eau de boisson	100 sem./100 sem. & 103 sem./103 sem.	DeAngelo <i>et al.</i> , 1996
	Rat F344 ♂	Eau de boisson	60 sem./60 sem. & 104 sem./104 sem.	Richmond <i>et al.</i> , 1995
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	60–75 sem./60–75 sem.	DeAngelo <i>et al.</i> , 1991
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	90–100 sem./90–100 sem.	DeAngelo <i>et al.</i> , 1999
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	61 sem./61 sem.	Herren-Freund <i>et al.</i> , 1987
	Souris B6C3F1 ♀	Eau de boisson	360 j/576 j & 360 j/360 j	Pereira 1996
	Souris B6C3F1 ♀	Eau de boisson	44 sem./50 sem.	Pereira <i>et al.</i> , 1997
	Souris B6C3F1 ♂♀	Eau de boisson	52 sem./52 sem.	Bull <i>et al.</i> , 1990
	Souris B6C3F1 ♂♀	Eau de boisson	52 sem./52 sem.	Bull <i>et al.</i> , 2002
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	104 sem./104 sem.	Daniel <i>et al.</i> , 1992
	Souris FVB Tg.AC ♂♀	Eau de boisson	26 sem./41 sem. & 26 sem./26 sem.	NTP 2007b
	Souris p53 -/- ♂♀	Eau de boisson	26 sem./41 sem. & 26 sem./26 sem.	NTP 2007b
	Souris FVB Tg.AC ♂♀	Cutanée	39 sem./39 sem. & 26 sem./26 sem.	NTP 2007b
	Souris B6C3F1 ♂♀	Eau de boisson	10 sem./94 sem.	Wood <i>et al.</i> , 2015
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	4-10-26-52-93 sem./93 sem.	Wehmas <i>et al.</i> , 2017
ATCA	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	60 sem.	DeAngelo et Daniel 1990
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	94 sem.	DeAngelo <i>et al.</i> , 1991
	Rat F344 ♂	Eau de boisson	104 sem./104 sem.	DeAngelo <i>et al.</i> , 1997
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	60 sem./60 sem. & 104 sem./104 sem.	DeAngelo <i>et al.</i> , 2008
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	61 sem./61 sem.	Herren-Freund <i>et al.</i> , 1987
	Souris B6C3F1 ♀	Eau de boisson	576 j/576 j & 360 j/360 j	Pereira 1996
	Souris B6C3F1 ♀	Eau de boisson	44 sem./50 sem.	Pereira <i>et al.</i> , 1997
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	52 sem./52 sem.	Bull <i>et al.</i> , 1990
	Souris B6C3F1 ♂	Eau de boisson	52 sem./52 sem.	Bull <i>et al.</i> , 2002
	Souris B6C3F1 ♂♀	Intra péritonéal	15 j/20 mo & 15 j/12 mo	Von Tungeln <i>et al.</i> , 2002
AMBA	Pas d'étude			
ADBA	Rat F344/N ♂♀	Eau de boisson	106 sem./106 sem.	NTP 2007a
	Souris B6C3F1 ♂♀	Eau de boisson	106 sem./106 sem.	NTP 2007a
ATBA	Pas d'étude			
ABCA	Rat F344/N (M&F)	Eau de boisson	105 sem./105 sem.	NTP 2009
	Souris B6C3F1 ♂♀	Eau de boisson	105 sem./105 sem.	NTP 2009
ABDCA	Rat F344/NTac ♂♀	Eau de boisson	104–105 sem./104–105 sem.	NTP 2015
	Souris B6C3F1 ♂♀	Eau de boisson	105 sem./105 sem.	NTP 2015
ADBCA	Pas d'étude			

Dans les études menées par le NTP, contrairement aux AHA uniquement chlorés, l'ADBA (NTP, 2007a), ABCA (NTP, 2009) et ABDCA (NTP, 2015) ont augmenté l'incidence de néoplasmes sur d'autres sites que le foie chez les rats et les souris. Comme la plupart des études non menées par le NTP n'ont examiné que le foie sur le plan histologique, la présence de tumeurs non hépatiques dans ces études ne peut être formellement exclue. Le mésothéliome péritonéal est induit par les trois acides bromoacétiques et les résultats sont donc discutés pour tous les AHA. D'autres néoplasmes (leucémie à cellules mononucléaires, carcinome pulmonaire, carcinome mammaire, carcinome intestinal) ont également pu être observés en fonction de l'AHA considéré.

6.1.4.1 Acide monochloroacétique

Dans le cadre des études du NTP (1992), des rats F344/N et des souris B6C3F1 des deux sexes (53-60 animaux/dose) ont reçu, par gavage, des doses d'AMCA non neutralisé dans de l'eau pendant 104 semaines (0, 11 ou 21 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats et 0, 36 ou 71 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris). La mortalité a augmenté de façon significative chez les rats mâles ayant reçu la plus forte dose et chez les rats femelles aux deux doses, cette différence de survie étaient « dues à des causes indéterminées » (NTP,1992). Un examen histopathologique complet a été effectué pour tous les animaux à terme et aucune lésion néoplasique n'a été associée à l'administration d'AMCA.

DeAngelo *et al.* (1997) ont exposé des rats mâles F344/N à 0, 3,5,26 ou 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'AMCA neutralisé dans l'eau de boisson pendant une période allant jusqu'à deux ans, les examens macroscopiques et histopathologiques n'ont pas mis en évidence un effet cancérigène de l'AMCA. L'activité de la palmitoyl coenzyme A et le taux de prolifération des hépatocytes ont été mesurés sans que ne soit observé de changement par rapport au témoin pour l'un ou l'autre de ces paramètres.

Van Duuren *et al.* (1974) ont testé l'activité cancérigène de différents agents alkylants chez des souris femelles ICR/Ha Swiss par exposition cutanée chronique, injection sous-cutanée ou intra péritonéale. Aucune augmentation de tumeurs n'a été trouvée après les traitements avec l'AMCA.

6.1.4.2 Acide dichloroacétique

L'OEHHA a examiné 13 études de cancérogénèse dans sa monographie de 2022 sur les AHA. La majorité d'entre elles utilisait de l'ADCA sous forme neutralisée. Des adénomes et des carcinomes hépatiques ont été signalés chez les deux sexes de souris B6C3F1 et chez des rats F344 mâles, et des adénomes bronchiolaires/alvéolaires et des papillomes épidermoïdes ont été retrouvés chez des souris TgAC mâles. Les études sur les rats ne sont pas prises en compte par l'OEHHA pour l'analyse de la relation dose-effet en raison de la sensibilité plus faible de cette espèce. Parmi les études chez la souris, trois (DeAngelo *et al.*, 1999 ; Bull *et al.*, 2002 ; Wood *et al.* 2015) sont retenues par l'OEHHA en raison de leur qualité (doses multiples, un ou plusieurs groupes à faible dose, grand nombre d'animaux par dose, contrôle de qualité de l'ADCA administré, présentation adéquate des résultats).

DeAngelo *et al.* (1999) ont administré à des souris B6C3F1 mâles (10 à 50 animaux par dose) de l'eau de boisson contenant l'ADCA à des concentrations allant de 0; 0,05; 0,5; 1; 2 ou 3,5 g.L⁻¹ pendant une période allant jusqu'à 100 semaines. Les doses quotidiennes moyennes correspondantes sont de 0, 8, 84, 168, 315 et 429 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le groupe témoin comportait 88 souris. Des sacrifices intermédiaires sont réalisés à 26, 52 et 78 semaines sauf pour le groupe à faible dose (0,05 g.L⁻¹). Une mortalité élevée liée au traitement est observée, avec un nombre

significativement inférieur d'animaux traités à la fin de l'étude par rapport au groupe témoin mais celle-ci reste liée à l'effet cancérigène. Un poids corporel significativement plus faible aux deux doses élevées (environ 82 % du témoin) est également noté à 100 semaines. Des signes de nécrose hépatique modérée ont été observés à la dose la plus élevée (429 mg.kg⁻¹.j⁻¹) à chaque temps intermédiaire et aux doses de 168 et 315 mg.kg⁻¹.j⁻¹ à la 26^{ème} semaine.

À la fin de l'étude, l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a augmenté de façon significative (p<0,05) chez les sujets exposés aux trois doses les plus élevées, la dose directement inférieure étant à la limite de la significativité (p=0,051). L'augmentation des carcinomes était significative à la plus forte dose à partir de la 52^{ème} semaine (Tableau 29). L'incidence des adénomes est également augmentée et apparaît significative dès la dose de 1g.L⁻¹ (84 mg.kg⁻¹.j⁻¹) après 100 semaines (Tableau 30) .

Tableau 29 : Incidence des hépatocarcinomes (%) chez les souris B3C6F1 mâles exposées à l'ADCA via l'eau de boisson (De Angelo et al., 1999)

Semaine de traitement	Dose (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)				
	0	84	168	315	429
26	0	0	0	0	0
52	0	0	0	20	50*
78	10	0	20	50	70*
100	26	48	71*	95*	100*

* Significativement différent des témoins (p<0,05)

Tableau 30 : Incidence des adénomes hépatiques (%) chez les souris B3C6F1 mâles exposées à l'ADCA via l'eau de boisson (De Angelo et al., 1999)

Semaine de traitement	Dose (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)				
	0	84	168	315	429
26	0	0	0	0	10
52	0	10	10	0	50*
78	10	10	20	50	50
100	10	20*	51*	43*	45*

* Significativement différent des témoins (p<0,05)

Au cours de cette expérimentation, on note une augmentation transitoire de la prolifération des peroxysomes hépatiques, mesurée par l'activité de la palmitoyl coenzyme A oxydase, à 26 semaines uniquement chez les sujets exposés à la plus forte dose. La prolifération hépatocytaire ne présentait pas de différence significative par rapport à celle du groupe témoin aux doses induisant des tumeurs. Les auteurs en ont conclu que le ADCA provoquait une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires sans lien avec la prolifération des peroxysomes.

Bull *et al.* (2002) ont traité des groupes de souris B6C3F1 mâles lors de deux expérimentations pendant 52 ou 87 semaines via l'eau de boisson à des concentrations en ADCA de 0; 0,5 ou 2 g.L⁻¹ et de 0; 0,1; 0,5 et 2 g.L⁻¹ . En utilisant le poids corporel du groupe témoin à la fin de l'étude et en supposant une consommation quotidienne d'eau de 5 mL (US-EPA, 1988), l'OEHA estime les doses administrées à 0; 10,8; 54,1 et 216,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹. La mortalité dans chaque groupe était minime et aucune diminution du poids corporel, quelle que soit la dose, par rapport au groupe témoin n'a été observée. Après 52 semaines, les incidences par rapport aux témoins pour les adénomes hépatiques, les carcinomes hépatiques et les tumeurs combinées sont indiquées, en fonction de la dose, dans le tableau 31. L'augmentation des

adénomes et des carcinomes combinés dans les groupes recevant des doses moyennes et élevées était statistiquement significative par rapport aux témoins ($p < 0,05$).

Tableau 31 : nombre de souris B6C3F1 mâles porteuses d'adénome, de carcinome et de tumeurs combinées, à 52 semaines, après intoxication à l'ADCA (Bull *et al.*, 2002)

	Adénomes	Carcinomes	Tumeurs combinées
0 g.L ⁻¹	0/20	0/20	0/20
0,1 g.L ⁻¹	1/20	0/20	1/20
0,5 g.L ⁻¹	4/20	1/20	5/20*
2 g.L ⁻¹	10/19*	1/19	10/19*

Le nombre de tumeurs lors d'une exposition concomitante de l'ADCA et de l'ATCA a été significativement augmenté. Concernant le nombre total de tumeur, l'effet du mélange semble être approximativement additif ; on peut cependant noter que l'ajout de l'ADCA, pour des doses fixes d'ATCA, augmentait sensiblement le nombre d'adénomes hépatocellulaires et n'avait que peu voire aucun effet sur celui des carcinomes.

Pour évaluer de quelle façon les expositions environnementales précoces au cours de la vie pouvaient nuancer la susceptibilité au cancer, Wood *et al.* (2015) ont choisi l'ADCA comme molécule d'étude et ont traité pendant 10 semaines des groupes de jeunes souris B6C3F1 mâles et femelles (30-48 animaux /dose) âgées de quatre semaines *via* l'eau de boisson à des concentrations de 0, 1, 2 ou 3,5 g.L⁻¹ d'ADCA neutralisé (la plus forte concentration n'est pas utilisée chez les souris femelles), l'observation des animaux se poursuivant jusqu'à 94 semaines. Les apports hydriques ont été mesurés et les doses moyennes dans le temps ont été estimées par les auteurs à 0, 136, 232 et 297 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les souris mâles et à 0, 142 et 253 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez les souris femelles. La mortalité était minime et le poids corporel moyen similaire dans les différents groupes quel que soit le genre et la dose. Les incidences combinées d'adénomes, de carcinomes et d'hépatoblastomes hépatiques étaient de 12/27, 15/27, 14/27 et 24/26 chez les mâles et de 0/27, 10/26 et 9/28 chez les femelles. Les incidences à la dose élevée chez les mâles et aux deux doses chez les femelles sont significativement plus élevées par rapport à leurs témoins respectifs ($p < 0,05$ test exact de Fisher). L'incidence de tumeurs induites par les doses élevées était similaire de celles pouvant être observé lors d'une exposition continue. Au terme de l'expérimentation, l'expression de certains ARN messagers (liés au stress oxydant et à d'autres voies cibles potentielles) et de quatre microARN (miARN) cibles (mmu-mir-127, -31, -379 et -541) n'est pas modifiée par rapport au groupe témoin ; de même le niveau de méthylation globale de l'ADN n'est pas modifié chez les animaux traités. La même équipe (Wehmas *et al.*, 2017) a cherché à préciser la dynamique de ce type de paramètres du cours du temps à l'aide d'une étude basée sur un design similaire dans laquelle des souris B6C3F1 mâles âgées de 28 jours recevaient, de l'eau désionisée pendant 93 semaines ; 3,5 g.L⁻¹ d'ADCA en continu ou 3,5 g.L⁻¹ d'ADCA pendant 4, 10, 26 ou 52 semaines puis de l'eau désionisée jusqu'à 93 semaines. Les effets ont été évalués à huit temps intermédiaires et plusieurs biomarqueurs ont été suivis pour évaluer des effets court-termes de l'ADCA à 6, 15 et 30 jours. Comme précédemment, l'incidence des tumeurs hépatiques était significativement plus importante dans tous les groupes traités par 3,5 g.L⁻¹ d'ADCA même sur la plus courte période d'exposition. Les effets court-termes de l'ADCA comprenaient une diminution de la prolifération des cellules hépatiques, des modifications marquées des ARNm liés à la phosphorylation oxydative mitochondriale, à des modifications du métabolisme cellulaire (Cyp4a10 et Cyp4a14 notamment) et à la réponse au stress oxydant médiée par NrF2. Cependant, tous ces effets ont été réversibles au cours du temps, et le traitement antérieur à l'ADCA n'a pas affecté la prolifération des cellules

hépatiques, l'apoptose, la nécrose ou les variantes de séquences d'ADN avec l'âge. Selon les auteurs, les événements intermédiaires résultant d'une exposition transitoire à l'ADCA ne correspondent pas aux modes d'action cytotoxiques, mitogènes ou génotoxiques classiques de la cancérogenèse et suggèrent un mécanisme distinct associé à la perturbation métabolique au début de la vie.

Santé Canada (2008) examine dans son document technique sur les AHA, en plus de l'étude de DeAngelo *et al.* de 1999 déjà citée, plusieurs autres études de cancérogenèse détaillées ci-après.

Bull *et al.* (1990) exposent des groupes de souris B6C3F1 mâles ($n = 61, 11, 50$) à des concentrations de 0, 1 ou 2 g.L⁻¹ (0, 140 ou 280 mg.kg⁻¹.j⁻¹) d'ADCA neutralisé, et un groupe de 10 femelles à une dose de 2 g.L⁻¹ pendant une période maximale de 52 semaines *via* l'eau de boisson. Tous les animaux traités à l'ADCA présentaient une hépatomégalie et de multiples foyers de nécrose hépatique avec infiltration lymphocytaire. Après 52 semaines, des nodules hyperplasiques, des adénomes et des carcinomes étaient visibles dans le foie des mâles exposés à la plus forte concentration. Pour les autres groupes, les seules lésions prolifératives observées étaient un nodule hyperplasique chez une souris mâle du groupe témoin, chez une souris mâle du groupe exposé à 1 g.L⁻¹, et chez trois femelles. Aucun hépatocarcinome n'a été observé dans un sous-groupe de mâles qui avaient cessé d'être exposés à l'ADCA après 37 semaines. Après 52 semaines, les lésions hépatiques observées sont indiquées dans le tableau 32.

Tableau 32 : Incidence des nodules hyperplasiques, des adénomes et des carcinomes hépatiques chez des souris B6C3F1 mâles intoxiquées à l'ADCA (Bull *et al.*, 1990)

	Nodules	Adénomes	Carcinomes
0 g.L ⁻¹ - 52 s	1/35	0/35	0/35
1 g.L ⁻¹ - 52 s	1/11	0/11	0/11
2 g.L ⁻¹ - 52 s	15/24	2/24	6/24
2 g.L ⁻¹ - 37 s	15/11	2/11	0/11

DeAngelo *et al.* (1991) ont administré à des souris B6C3F1 mâles (50 par dose) 50, 500 ou 5000 mg.L⁻¹ d'ADCA dans l'eau de boisson, le groupe témoin recevant 2 g.L⁻¹ de chlorure de sodium ; cinq animaux par dose sont sacrifiés à 4, 15, 30 et 45 semaines, les autres suivis pendant 60 ou 75 semaines. En parallèle, des souris sont exposées à 3500 mg.L⁻¹ d'ADCA pendant 60 semaines, le groupe témoin recevant de l'acide acétique. Les doses quotidiennes moyennes pondérées en fonction du temps sont respectivement de 7,6 ; 77 ; 410 et 486 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les souris exposées à 3500 et 5000 mg.L⁻¹ ont un poids de 87 % et 83 % de ceux des témoins respectifs. Les poids relatifs du foie aux trois doses les plus élevées sont de 118 %, 230 % et 351 % comparativement à celui des sujets témoins. Des nodules hépatiques hyperplasiques sont observés aux deux doses les plus élevées (58 % et 83 % à 3500 et 5000 mg.L⁻¹). Après 60 semaines, les souris qui ayant reçu 5000 mg.L⁻¹ présentaient une incidence de 80% pour les adénomes et de 83% pour les carcinomes hépatocellulaires, le nombre moyen de foyers tumoraux est de 4,50 par animal. Dans le groupe ayant reçu 3500 mg.L⁻¹ de l'ADCA, l'incidence était de 100% pour les adénomes et 67% pour les carcinomes et le nombre moyen de foyers tumoraux de 4. Les sujets du groupe témoin ne présentaient pas de tumeurs du foie et les animaux exposés aux deux doses les plus faibles ne différaient pas de façon significative par rapport à ces derniers au terme des 75 semaines. Les auteurs interprètent les résultats comme étant liés à un effet de promoteur tumoral par l'ADCA (la valeur-seuil étant au moins 500 mg.L⁻¹ (77 mg.kg⁻¹.j⁻¹)) et suggèrent un mécanisme d'action épigénétique.

En 1996, DeAngelo *et al.* exposent des rats F344 mâles âgés de 28 jours (n=50-78) à des concentrations de 0, 50, 500 ou 1600 mg.L⁻¹ d'ADCA (neutralisé) (doses quotidiennes moyennes estimatives pondérées en fonction du temps : 0; 3,6; 40,2 et 139 mg.kg⁻¹.) *via* l'eau de boisson pendant 100 semaines. Le groupe exposé à la plus forte dose a été exposé de manière décroissante dans le temps en raison de signes de neuropathie périphérique, la concentration de 1,6 g.L⁻¹ étant la concentration quotidienne moyenne sur le temps d'expérimentation. Il n'y a eu aucune différence significative en termes de survie dans les groupes traités comparativement aux groupes témoins. Le poids corporel et les poids relatifs du foie et des reins à la fin de l'essai ont diminué seulement chez les sujets exposés à 1600 mg.L⁻¹. L'incidence combinée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires a augmenté de façon significative (p < 0,05) chez les sujets exposés à 500 mg.L⁻¹ comparativement aux témoins (24%/4%), tout comme l'incidence totale de lésions hépatoprolifératives (nodules hyperplasiques, adénomes et carcinomes) (35%/6%). Les sujets exposés à 1600 mg.L⁻¹ présentaient des taux accrus de carcinomes hépatocellulaires (21%/4%), de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires combinés (29%/4%), et de lésions hépatoprolifératives totales (32%/4%). À cette dose, l'ADCA provoque une prolifération des peroxysomes hépatiques observée par un doublement de l'induction de la palmitoyl CoA oxydase à 14 semaines de traitement, cette activité se rapprochant de la normale ensuite. Aux autres concentrations étudiées, cette prolifération ne différait pas de façon significative par rapport au groupe témoin. Les auteurs ont finalement conclu que l'ADCA était un agent hépatocancérogène chez les rats F344 mâles, que ceux-ci étaient plus sensibles à l'exposition à l'ADCA que les souris B6C3F1 mâles précédemment utilisées (DeAngelo *et al.*, 1991) et que la prolifération des peroxysomes n'apparaissait pas jouer un rôle direct dans la cancérogénicité de l'ADCA.

Daniel *et al.* (1992) ont administré, pendant 104 semaines, à un groupe de 33 souris B6C3F1 mâles 500 mg.L⁻¹ (93 mg.kg⁻¹.j⁻¹) d'ADCA (neutralisé) *via* l'eau de boisson. Les poids absolus ou relatifs du foie étaient significativement augmentés (52% et 56%) à 104 semaines. À la fin de l'expérimentation, l'incidence des tumeurs hépatocellulaires avait augmenté de façon significative, les souris traitées étaient porteuses de carcinomes hépatocellulaires (15/24, comparativement à 2/20 chez les témoins), d'adénomes hépatocellulaires (10/24, comparativement à 1/20 chez les témoins) et de carcinomes ou d'adénomes (18/24, comparativement à 3/20 chez les témoins). Parmi les autres effets observés, des nodules hyperplasiques ont été retrouvés chez 2 souris traitées sur 24, des signes de nécrose hépatocellulaire chez huit souris traitées sur 24 (par rapport à 1/20 chez les témoins) et une hépatocytomégalie chez 22 souris traitées sur 24 (par rapport à 1/20 chez les témoins).

Pereira (1996), a administré à des groupes de souris femelles B6C3F1, âgées de sept à huit semaines, de l'ADCA (neutralisé) dans l'eau de boisson, pendant 360 ou 576 jours, à des concentrations de 0; 2,0 ; 6,67 ou 20 mmol.L⁻¹ (0, 40, 120 ou 330 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Un autre groupe d'animaux a été exposé à 20 mmol.L⁻¹ de façon intermittente, 24 jours avec exposition puis 48 jours sans exposition, ces cycles de 72 jours étant répétés jusqu'à ce que les souris soient sacrifiées, la dose totale reçue étant, au final, la même que celle reçue par les souris exposées sans interruption à 6,67 mmol.L⁻¹ d'ADCA. Une augmentation, liée à la dose, du poids relatif du foie et du nombre des hépatocytes vacuolisés est observée. Dans les groupes exposés pendant 576 jours (Tableau 33), une augmentation significative des nodules hépatiques, des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires est observée à la plus forte dose, et un nombre accru des nodules et d'adénomes est retrouvé à la dose intermédiaire. Les sujets exposés par intermittence présentaient également un nombre significativement accru de nodules hépatiques, mais aucune augmentation importante de la réponse néoplasique.

Tableau 33 : Nombre de souris BBC3F1 femelles intoxiquées à l'ADCA porteuses de nodules hyperplasiques, d'adénomes et de carcinomes hépatiques (Pereira, 1996)

	Nombre d'animaux	Nodules	Adénomes	Carcinomes
0 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	90	10	2	2
40 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	50	7	3	0
120 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	28	11*	7*	1
120 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ par cycles	34	14*	3	1
330 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	19	17*	16*	5*

* Significativement différent des témoins (p<0.05)

Dans le cadre du NTP (NTP 2007b), des expérimentations, ont également porté sur deux souches de souris transgéniques mâles et femelles (souris Tg.AC¹⁴ (v-Ha-ras) et p53 haploinsuffisantes¹⁵) exposées à l'ADCA dans l'eau de boisson ou par voie cutanée (souris transgéniques Tg.AC uniquement). Les néoplasmes attendus en cas d'exposition à des agents cancérigènes sont le lymphome ou le sarcome chez les souris p53 (-/-) et le papillome spinocellulaire ou le carcinome de la peau ou du pré-estomac chez les souris hémizygotés Tg.AC. Des adénomes broncho-alvéolaires ont été observés chez les mâles Tg.AC à une dose intermédiaire (145 mg.kg⁻¹.j⁻¹) la réponse dose-effet n'étant pas monotone. Après application cutanée, des papillomes épidermoïdes sont observés au site d'application à 39 semaines. En revanche, aucune preuve de cancérogénicité n'a été retrouvée pour les souris p53 (-/-).

6.1.4.3 Acide trichloroacétique

Bull *et al.* (1990) ont exposé *via* l'eau de boisson des souris B6C3F1 à de l'ATCA neutralisé à des concentrations de 0, 1000 ou 2000 mg.L⁻¹ (0, 164 et 329 mg.kg⁻¹.j⁻¹) pour les mâles et à 0 et 2000 mg.L⁻¹ (0 et 482 mg.kg⁻¹.j⁻¹) pour les femelles, sur une période maximale de 52 semaines. Une augmentation, liée à la dose, de nodules hyperplasiques, d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires a été observée après 52 semaines chez les souris mâles aux deux doses de traitement. Aucune des souris femelles exposées à l'ATCA ne présentait de lésions hyperplasiques ou néoplasiques. Une accumulation, liée à la dose, de lipofuscine (indicateur d'une peroxydation lipidique) a été relevée dans le foie de souris après 52 semaines. Le nombre d'animaux de certains groupes est cependant restreint et les contrôles histopathologiques n'ont pas été réalisés sur toutes les lésions retrouvées.

L'étude de Pereira en 1996, n'a montré aucune tumeur chez les souris B6C3F1 femelles à des doses comparables à celles de Bull *et al.* (64 et 212 mg.kg⁻¹.j⁻¹), administrées dans l'eau pendant 360 jours (51 semaines), mais a mis en évidence des carcinomes hépatocellulaires à une dose plus élevée (640 mg.kg⁻¹.j⁻¹) à 51 semaines et aux deux doses les plus élevées à 576 jours (82 semaines). Contrairement à l'ADCA également testé dans cette étude et qui entraîne des foyers d'altération hépatocytaire et des tumeurs principalement éosinophiles et riche en glutathion S-transférase- π , les tumeurs induites par l'ATCA étaient principalement basophiles et sans GST- π , l'auteur en conclut d'une part que l'activité cancérigène de l'ADCA

¹⁴ Souris portant le transgène Tg.AC (constitué de v-Ha-Ras piloté par un promoteur embryonnaire de ζ -globine)

¹⁵ Souris B6.129-*Trp53*^{tm1Brd} (N5)

et de l'ATCA diffère tant en ce qui concerne leur relation dose-réponse que les caractéristiques des lésions précancéreuses et des tumeurs et que, d'autre part le caractère basophile des tumeurs correspond à celui observé avec des proliférateurs de peroxysomes.

Au cours d'une étude d'une durée de 60 semaines (DeAngelo et Daniel, 1990), des groupes de souris B6C3F1 mâles ont reçu de l'ATCA, *via* l'eau de boisson à des concentrations de 0, 50, 500 ou 5000 mg.L⁻¹ (soit 0; 7; 71 et 595 mg.kg⁻¹.j⁻¹). À 50 mg.L⁻¹, aucune différence n'a été observée comparativement au groupe témoin. Une augmentation, dose-dépendante, des incidences des tumeurs hépatocellulaires est observée pour les plus fortes doses mais seuls les pourcentages sont reportés (respectivement 52,2% et 37,9% contre 13,3% chez les témoins). Au terme de l'étude, une inflammation chronique accompagnée de foyers de nécrose hépatique est observée chez les sujets des groupes exposés aux deux doses les plus élevées.

Dans une autre étude (DeAngelo *et al.*, 1991) des souris B6C3F1 mâles ont reçu 0 ou 4500 mg.L⁻¹ d'ATCA neutralisé (0 ou 583 mg.kg⁻¹.j⁻¹) dans l'eau de boisson pendant 94 semaines, le nombre d'animaux dans chaque groupe n'était pas précisé. L'incidence des adénomes et des carcinomes a fortement augmenté dans le groupe traité par rapport aux témoins (respectivement 43,3% contre 0% et 72,8% contre 12,3%).

DeAngelo *et al.* (1997) ont également réalisé une étude de 104 semaines sur des rats F344/N mâles. Les animaux (50 animaux/dose au départ) ont eu accès à une eau de boisson contenant 0, 50, 500 ou 5000 mg.L⁻¹ d'ATCA neutralisé (0 ; 3,6 ; 32,5 ou 364 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Aucune variation tant sur le nombre d'adénomes hépatiques que sur celui des carcinomes hépatiques n'est observée d'un groupe à l'autre. Chez les sujets exposés à la dose élevée, des diminutions importantes du poids corporel et du poids absolu du foie sont relevées ainsi qu'une augmentation des concentrations sériques de l'ALAT et de l'activité de la palmitoyl-coenzyme A (marqueur de la prolifération des peroxysomes hépatiques).

Bull *et al.* (2002) ont exposé 40 souris B6C3F1 mâles à de l'ATCA neutralisé dans l'eau potable à raison de 2 g.L⁻¹ pendant 52 semaines (expérience 1) et 20 souris mâles à 0,5 ou 2 g.L⁻¹ soit 120 et 480 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 52 semaines (expérience 2). L'incidence des tumeurs chez les animaux exposés à l'ATCA à 2 g.L⁻¹ au cours de l'expérience 1 était de 33/40, contre 4/12 chez les témoins alors que pour l'expérience 2 elle était de 11/20 et 9/20 comparativement à une incidence de 1/20 chez les témoins. L'incidence et la multiplicité des tumeurs étaient significativement supérieures ($p < 0,05$) à celles des témoins aux deux concentrations d'exposition à l'ATCA. Les cellules tumorales n'ont pas réagi à l'anticorps c-jun, ce qui correspond à des observations précédentes (Stauber et Bull, 1997) et serait une caractéristique des proliférateurs de peroxysomes. La fréquence de mutation au codon 61 de H-ras dans les tumeurs induites par l'ATCA (44 %) était inférieure à celles observées dans les tumeurs hépatiques spontanées chez les souris B6C3F1 (56 %) mais le profil des mutations n'était pas significativement différent. De plus, le suivi des protéines Ras, MeK, Erk1/2 et c-fos indique que l'ATCA ne semble avoir aucun effet sur l'activation de la cascade des protéines kinases activées par des agents mitogènes.

L'étude de DeAngelo *et al.* (2008) est considérée par l'OEHHA comme l'étude de meilleure qualité, en raison du nombre d'animaux employés (30-72/dose), des multiples paramètres mesurés, des pathologies recherchées et des constatations cohérentes sur l'apparition de tumeurs hépatiques dans plusieurs sous-groupes indépendants (étude 2 et étude 3). La prévalence et la multiplicité (nombre de tumeurs par animal) des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez la souris B6C3F1 mâle exposée à l'ATCA dans l'eau de boisson ont été déterminées. Les animaux ont été exposés à 0,05 ; 0,5 et 5 g.L⁻¹ d'ATCA pendant 60 semaines (étude 1), à 4,5 g.L⁻¹ d'ATCA pendant 104 semaines (étude 2) et à 0,05 et 0,5 g.L⁻¹ d'ATCA

pendant 104 semaines (étude 3). Les doses quotidiennes moyennes pondérées dans le temps pour les groupes à faible, moyenne et forte dose étaient cohérentes au cours des trois études, soit 6-8, 58-68 et 572-602 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les groupes de traitement à 0,05 ; 0,5 et 4,5-5 g.L⁻¹, respectivement. Aucun changement significatif dans la survie des animaux n'a été noté au cours des études. Une augmentation significative de la prévalence et de la multiplicité des tumeurs hépatocellulaires a été observée dans les groupes traités par les doses de 58-68 et 572-602 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'ATCA (Tableau 34).

Tableau 34 : Incidences des tumeurs hépatiques chez la souris B6C3F1 mâle intoxiquée par l'ATCA (DeAngelo *et al.*, 2008)

	0 g.L ⁻¹	0,05 g.L ⁻¹	0,5 g.L ⁻¹	5 g.L ⁻¹
Adénomes 60 sem.	7%	15%	21%	38%
Carcinomes 60 sem.	7%	4%	21%	38%*
Adénomes 104 sem.	0%	-	-	59%*
Carcinomes 104 sem.	12%	-	-	78%*
Adénomes 104 sem.	21%	23%	51%*	-
Carcinomes 104 sem.	55%	40%	78%*	-

* Significativement différent des témoins correspondants (p<0,03)

Si l'on considère l'ensemble des résultats de ces études, il existe des observations cohérentes de tumeurs chez les souris mâles, toutefois, le poids global de la preuve est amoindri en raison du manque d'études sur les animaux femelles en général et des résultats négatifs chez les rats mâles.

Les auteurs de l'étude, considérée comme étude pivot par l'OEHHA, ont eux-mêmes considéré que la corrélation linéaire étroite observée entre la prolifération des peroxysomes (augmentation de la palmitoyl CoA oxydase) et les tumeurs du foie suggérait un mécanisme moléculaire sous-jacent qui pourrait être commun.

Le rôle de la prolifération des peroxysomes dans l'hépatocarcinogenèse des rongeurs et sa pertinence dans la cancérogenèse humaine ont suscité un intérêt considérable au cours des trente dernières années. Les paragraphes qui suivent développent ce point particulier.

6.1.4.3.1 Cancérogenèse et prolifération des peroxysomes

Dès les années 1970, un lien entre une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez certains rongeurs et des produits chimiques non génotoxiques mais augmentant le nombre et la taille des peroxysomes a été établi (Rao et Reddy, 1991). Les molécules induisant la prolifération des peroxysomes comprennent des substances expérimentales (WY-14643 ou acide pirinixique), des agents pharmaceutiques (clofibrate, gemfibrozil, fénofibrate, nafénopine, bézafibrate et ciprofibrate), des phtalates (di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP)), des pesticides (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique), des solvants (perchloroéthylène, trichloroéthylène) et des substances perfluorées (acide perfluorooctanoïque (PFOA)) (Klaunig *et al.*, 2003). La prolifération des peroxysomes s'accompagne d'effets « précurseurs de tumeurs » au niveau du foie notamment l'augmentation de la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire responsable d'un accroissement du volume hépatique (Bentley *et al.*, 1993) mais également d'une diminution de l'apoptose des hépatocytes et la production d'espèces réactives de l'oxygène (Corton *et al.*, 2000)

En 1990, la caractérisation d'un récepteur nucléaire "orphelin", le récepteur α activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR α), a permis de découvrir que ces molécules, malgré

leur diversité structurale, médient au moins certains de leurs effets transcriptionnels par l'intermédiaire de ce dernier (Issemann et Green, 1990). Pour indiquer le rôle central de PPAR α , le terme « activateur de PPAR α » est actuellement utilisé à la place du terme plus traditionnel mais dépassé de « proliférateur des peroxyosomes ».

Les PPAR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires agissant comme facteurs de transcription de gènes cibles. PPAR α a est fortement exprimé dans le foie et a été identifié comme le régulateur clé des gènes impliqués dans les systèmes d'oxydation β et ω peroxyosomale, mitochondriale et microsomale des acides gras (Reddy et Hashimoto 2001). Les acyl-CoA à très longue chaîne sont les activateurs endogènes les plus probables de PPAR α *in vivo* (Fan *et al.*, 1998). Le PPAR α activé par un ligand forme un hétérodimère avec le récepteur RXR de l'acide 9-cis-rétinoïque. L'hétérodimère PPAR α -RXR se lie à des séquences d'ADN, appelées éléments de réponse des proliférateurs de peroxyosomes (PPRE), généralement présentes dans les régions promotrices ou amplificatrices des gènes régulés par PPAR α . Il faut, cependant souligner qu'il existe des différences entre les rongeurs et d'autres espèces notamment au niveau de la séquence du domaine de liaison du ligand (Corton, Peters, et Klaunig 2018 ; Klaunig *et al.*, 2003). Ces spécificités d'espèce pourraient amener à des différences d'efficacité de l'activateur et de relation dose-effet. L'espèce humaine serait globalement moins sensible que les rongeurs concernant l'activation de PPAR α .

La compréhension des fonctions biologiques et des effets toxicologiques de PPAR α a été facilitée par l'utilisation d'un modèle de souris dépourvu de PPAR α fonctionnel, la souris PPAR α -nulle. Dans une série d'expériences, Lee *et al.* (1995) et Peters *et al.* (1997) ont exposé des souris de type sauvage (+/+) et des souris PPAR α -nulle (-/-) au WY14643 ou au clofibrate, deux agonistes PPAR α , à des doses connues pour induire une hépatocarcinogenèse chez les rongeurs. L'exposition à court terme (2 semaines) à l'un ou l'autre de ces agonistes du PPAR α n'a pas permis de déclencher chez les souris PPAR α (-/-) les effets hépatiques précoces caractéristiques de l'induction de tumeurs du foie, tels que l'augmentation du poids du foie, la prolifération des peroxyosomes hépatiques, l'induction du CYP4A ainsi que l'induction d'autres enzymes peroxyosomales. Ces résultats ont été corroborés par des expériences utilisant des périodes d'exposition plus longues (5 semaines à 11 mois) dans lesquelles l'exposition au WY14643 n'a pas provoqué chez les souris PPAR α (-/-) les augmentations de l'acyl CoA oxydase, de CDK-1, de CDK-4 et de c-myc observées chez les souris de type sauvage. Le traitement par le WY14643 n'a pas non plus réussi à induire la synthèse de l'ADN répliatif chez les souris PPAR α (-/-) dans des conditions qui ont provoqué cet effet chez les souris de type sauvage. En outre, l'exposition au WY14643 pendant 11 mois a entraîné une incidence de 100 % de néoplasmes hépatiques chez les souris de type sauvage, alors que les souris PPAR α (-/-) n'en ont présenté aucun.

En 1995, un groupe de travail réuni sous les auspices du CIRC a conclu que le mode d'action des tumeurs hépatiques induites chez les rongeurs par les agonistes du PPAR α n'était probablement pas opérant chez l'homme et que les substances entraînant des tumeurs par ce mode d'action devaient être classées dans le groupe 3 (CIRC, 1995).

Un atelier tenu sous l'égide de l'Institut international des sciences de la vie (ILSI) en 1995 a établi les caractéristiques minimales pour définir un agoniste du PPAR α (hépatomégalie, augmentation de la taille et du nombre des peroxyosomes, augmentation de la prolifération cellulaire et de la synthèse répliative de l'ADN, augmentation de l'acyl-CoA oxydase et/ou de la palmitoyl-CoA oxydase) et a conclu que, les humains apparaissant insensibles à ce mode

d'action, une approche d'évaluation du risque non linéaire (basée sur un NOAEL ou une BMDL₁₀¹⁶) pouvait être mis en œuvre (Cattley *et al.*, 1998).

La publication de Klaunig *et al.* (2003) synthétise les délibérations d'un groupe de travail mis en place en 2001 par l'ILSI et chargé d'actualiser l'atelier de 1995. Elle présente une réévaluation de la batterie minimale de données nécessaires pour considérer que le mode d'action de l'hépatocarcinogénicité est piloté par PPAR α et définit les éléments clés du processus :

- activation de PPAR α ;
- augmentation de la prolifération cellulaire et la diminution de l'apoptose ;
- expansion clonale sélective de cellules prénéoplasiques.

Plusieurs éléments associatifs, c'est-à-dire des marqueurs de l'agonisme PPAR α mais dont l'implication directe dans l'étiologie des tumeurs hépatiques n'est pas démontrée, sont également décrits. Enfin, ce groupe d'experts réaffirme également que le poids de la preuve suggère que ce mode d'action n'est pas susceptible de se produire chez l'homme.

En 2003, un document de l'*Office of Pollution, Prevention and Toxic Substances* de l'EPA (OPPTS, 2003) reprend les conclusions du groupe de travail de l'ILSI et indique que si les données expérimentales sont suffisantes pour établir que des tumeurs du foie sont le résultat d'un mode d'action lié à un effet agoniste du PPAR α , les essais ne doivent pas être utilisés pour caractériser le danger potentiel pour les humains.

Peu après, deux autres revues ont été publiées pour discuter du mode d'action et de la pertinence pour l'homme de l'induction de tumeurs hépatiques par les activateurs de PPAR α (Kesheva et Caldwell 2006, Guyton *et al.* 2009). Une grande partie de leur argumentaire était basée sur deux études (Ito *et al.*, 2007 ; Yang *et al.*, 2007), utilisant des modèles de souris génétiquement modifiés (PPAR α (-/-) et PPAR α couplés à l'activateur transcriptionnel viral VP16, qui semblaient contredire le mode d'action proposé. Guyton *et al.* (2009) considèrent en particulier que les étapes clés ne sont ni nécessaires ni suffisantes et que d'autres modes d'action doivent être envisagés. Dans la foulée, plusieurs articles (Caldwell, 2012 ; Gentry *et al.*, 2011) citent ces références comme preuve que ce mode d'action manque de base scientifique et que l'activation du PPAR α comme seule explication des cancers du foie par les agonistes du PPAR α chez les rongeurs doit être discutée.

En 2014, un workshop organisé dans le cadre du programme *Toxicology Excellence for Risk Assessment* (TERA) a rassemblé des toxicologues universitaires, institutionnels et industriels pour procéder à une réévaluation du mode d'action proposé dans Klaunig *et al.* (2003) (Corton *et al.* 2014). Les événements clés du mode d'action liés au PPAR α sont affinés :

- activation PPAR α ;
- modification de l'expression des gènes/voies qui régulent la croissance cellulaire ;
- augmentation de la prolifération cellulaire et diminution de l'apoptose dans des conditions d'exposition aiguë ;
- expansion clonale sélective des cellules initiées liée à une signalisation de croissance soutenue lors d'une exposition chronique aboutissant à des foyers prénéoplasiques ;

¹⁶ Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose

- mutations supplémentaires ou changements épigénétiques conduisant à des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires.

Les points de contrôle biologique pour attester un mode d'action lié à PPAR α ont également été actualisés. Finalement, le groupe d'experts a conclu qu'il existe des différences quantitatives significatives entre les rongeurs et d'autres espèces (hamsters, cobayes, primates non humains, humains) en ce qui concerne les effets induits par des activateurs PPAR α . Une majorité de membres du groupe de travail ont estimé que le mode d'action chez les rongeurs n'était « pas pertinent pour les humains », les autres préférant la formulation « peu susceptible d'être pertinent pour les humains », les connaissances quantitatives et mécanistiques soutenant fortement des différences entre les espèces, sans pouvoir formellement exclure l'absence d'effets dans des scénarii d'exposition peu probables.

The Toxicology Forum a parrainé un atelier en octobre 2016, sur la pertinence humaine des tumeurs hépatiques des rongeurs *via* des modes d'action non génotoxiques médiés par les récepteurs nucléaires (notamment PPAR α). Les défauts dans la conception expérimentale et dans l'interprétation des résultats de Ito *et al.* (2007) et Yang *et al.* (2007) ont été discutés et il a été convenu qu'ils ne l'emportaient pas sur le nombre écrasant d'études qui soutiennent le mode d'action lié à PPAR α . La plupart des participants ont de ce fait considéré que les effets cancérigènes liés à PPAR α chez les rongeurs n'étaient pas pertinents pour l'homme sur la base des différences quantitatives et qualitatives observées (Felter *et al.*, 2018).

6.1.4.3.2 Acide trichloroacétique et PPAR α

L'hypothèse classique est que l'ATCA agit par un mode d'action (MOA) de type agonisme du PPAR α dans l'induction de tumeurs hépatiques chez la souris. Plusieurs événements clés sont proposés dans ce MOA notamment : l'activation du récepteur, la perturbation de l'apoptose et de la prolifération hépatocellulaire, la modification de l'expression des gènes/voies qui régulent la croissance cellulaire, l'expansion clonale sélective.

Les ligands activent PPAR α , qui modifie ensuite l'expression génique conduisant à des perturbations de la prolifération cellulaire, de l'apoptose et à la prolifération des peroxysomes. La suppression de l'apoptose couplée à une augmentation de la prolifération cellulaire permet que les cellules endommagées persistent et prolifèrent, ce qui donne lieu à des foyers hépatiques prénéoplasiques et finalement à des tumeurs par expansion clonale sélective (Klaunig *et al.*, 2003).

Plusieurs études se sont intéressées aux effets potentiels de l'ATCA sur le PPAR α à la fois *in vitro* et *in vivo* (CIRC, 2014). Certaines de ces études sont directement liées à l'investigation de l'action du trichloroéthylène (TCE)¹⁷ sur PPAR α .

6.1.4.3.2.1 Activation de PPAR α

Plusieurs études, tant *in vitro* qu'*in vivo*, ont montré que les AHA et notamment l'ATCA étaient capables d'activer PPAR α .

L'une des premières études *in vitro* portant sur les effets de l'ATCA sur PPAR α est l'étude d'Isseman et Green (1990) sur l'activation d'un récepteur aux hormones stéroïdes par des activateurs des peroxysomes. Dans cette étude, une activation transitoire de cellules COS-1 par le vecteur d'expression du récepteur chimérique ER-PPAR a été réalisée. Le plasmide

¹⁷ Les principaux métabolites du TCE sont l'ADCA et l'ATCA

rappporteur choisi est le Vit-G-CAT conférant le gène de la chloramphénicol acétyltransférase (CAT) sous le contrôle du récepteur des œstrogènes. Bien que l'ATCA entraîne une plus faible augmentation de l'activité de CAT aux mêmes doses que les autres molécules testées dans l'étude, cette expérience met en évidence son potentiel d'activation de PPAR. Ce résultat va dans le même sens qu'une étude antérieure basée sur mesure de l'activité enzymatique mitochondriale de la palmitoyl-CoA oxydase NAD⁺ dépendante en présence de CN⁻ sur des hépatocytes primaires (Mitchell *et al.*, 1984). Deux autres études ont porté sur l'effet du TCE dans des cellules de rein de singes transfectées par le gène de PPAR α (Maloney et Waxman 1999 ; Zhou et Waxman 1998).

Dans l'étude de Zhou et Waxman, (1998), des cellules COS-1 ont été transfectées par un plasmide d'expression de PPAR α murin (plasmides pCMV-PPAR α) ainsi qu'un plasmide rapporteur de la luciférase (pLuc4A6-880) puis traitées par l'ATCA et l'ADCA, métabolites du TCE. Un traitement de 24h par l'ATCA (1mmol - 5 mmol) a entraîné une activation du plasmide rapporteur 10 fois plus importante que lors d'une exposition au TCE qui semble inactif (Tableau 35).

Tableau 35 : Activation du PPAR α (% d'augmentation de l'activité luciférase) (Zhou et Waxman, 1998)

Cc mmol	ATCA	ADCA	TCE
0	1	1	1
0,1	1,06 \pm 0,11	1,31 \pm 0,1	1,27
1	8,14 \pm 1,56	4,18 \pm 0,37	1,74 \pm 0,54
5	16,54 \pm 0,04	10,94 \pm 1,24	1,72 \pm 0,25

La même équipe a montré que cette induction était également retrouvée lors d'une transfection de ces mêmes cellules par PPAR α humain (plasmide pSG5-PPAR α) pour la même gamme de doses. Les PPAR α murin et humain ont, tous deux, été activés par l'ATCA sans qu'une différence entre les espèces en termes de réactivité soit observée. (Maloney et Waxman 1999). Ce travail a également mis en évidence une induction du PPAR γ par l'ATCA mais celle-ci reste modérée et n'apparaît que sur le plasmide murin.

Walgren *et al.* (2000) ont transfecté le gène rapporteur plasmidique de PPAR α murin dans des hépatocytes humains co-transfectés avec le récepteur de l'acide rétinoïque de souris. L'activité endogène du hPPAR α ont révélé une activation faible ou nulle du récepteur, même après traitement avec de fortes concentrations de WY-14643, d'ATCA ou d'ADCA. En revanche, les hépatocytes humains transfectés avec mPPAR α présentent une activité accrue du rapporteur PPRE lorsqu'ils sont traités avec les proliférateurs de peroxysomes, l'ATCA (4 mmol soit 653 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) a notamment entraîné une augmentation significative de cette expression. Les travaux d'Elcombe *et al.* (1985) ont également mis en évidence une différence d'induction entre les espèces, l'ATCA a entraîné une induction de la β -oxydation peroxysomale *in vitro* sur des hépatocytes primaires de rat et de souris, cet effet n'étant pas retrouvé dans les échantillons d'hépatocytes humains.

Des études, *in vivo*, chez le rat Sprague-Dawley mâle ont été menées afin de déterminer l'induction des peroxysomes par l'ATCA à des doses de 0, 50, 500 et 5000 ppm administrées dans l'eau de boisson pendant 90 jours (Mather, Exon, et Koller, 1990). La mesure de l'activité de la β -oxydation peroxysomale hépatique est réalisée en mesurant la capacité d'homogénats de foie d'oxyder la ¹⁴C-palmitoyl CoA. La β -oxydation peroxysomale hépatique a été augmentée de manière significative par l'ATCA à la dose de 5000 ppm mais à un niveau bien

moindre que le clofibrate. À cette dose, les auteurs ont également observé des altérations histologiques chez les animaux traités.

Dans l'étude de Elcombe (1985) citée précédemment, des rats Arderley Park Wistar mâles et des souris Arderley Park Swiss mâles ont reçu de l'ATCA (jusqu'à 200 mg.kg⁻¹) par gavage pendant 10 jours consécutifs. Comme dans l'étude précédente, l'activité peroxysomale *via* le suivi de l'oxydation la palmitoyl-CoA, est fortement accrue dans les deux espèces, respectivement d'un facteur 6,5 et 4,8 chez le rat et la souris à la dose la plus forte. La densité volumique des peroxysomes dans ces deux espèces était simultanément augmentée.

Austin *et al.* (1995) ont traité des souris pendant 14 jours *via* l'eau de boisson à une concentration de 1 g.L⁻¹ soit une dose de 228 mg.kg⁻¹ d'ATCA. L'activité palmitoyl-CoA oxydase est augmentée de manière significative d'un facteur de 4,5.

Des manifestations liées à la prolifération des peroxysomes ont également été notées chez des rats F344 mâles exposés à l'ATCA par gavage pendant 14 jours (Goldsworthy et Popp, 1987), chez des rats F344 mâles exposés à l'ATCA dans l'eau potable pendant 14 jours (DeAngelo *et al.*, 1989) ou 104 semaines (DeAngelo *et al.*, 1997), chez des rats Osborne-Mendel mâles exposés à l'ATCA dans l'eau potable pendant 14 jours (DeAngelo *et al.*, 1989). Chez les souris, ces observations ont également été faites chez les souris B6C3F1 mâles exposées à l'ATCA dans l'eau de boisson pendant 2 à 10 semaines (Parrish *et al.*, 1996 ; Austin *et al.*, 1995 ; Sanchez et Bull, 1990 ; DeAngelo *et al.*, 1989), chez des souris B6C3F1 mâles exposées par gavage pendant 10 jours (Goldsworthy et Popp, 1987) et chez des souris C57BL/6 et Swiss-Webster mâles exposées à l'ATCA dans l'eau potable pendant 14 jours (DeAngelo *et al.*, 1989).

En outre, Laughter *et al.* (2004) ont montré que des souris PPAR α (-/-) exposées à 2 g.L⁻¹ d'ATCA dans l'eau de boisson pendant sept jours ne présentaient aucune réponse caractéristique d'induction de l'acyl-CoA oxydase, de la palmitoyl-CoA oxydase et du CYP4A associées à l'activation de PPAR α et à la prolifération des peroxysomes chez les souris de type sauvage

Les études *in vitro* montrent également que l'expression du PPAR α humain n'induit pas de réponse à l'ATCA tandis que lors d'une co-transfection par un plasmide contenant le PPAR α murin et le RXR murin, l'induction de PPAR α est fortement augmentée. Cette différence pourrait notamment s'expliquer par la plus faible expression de PPAR α chez l'Homme (Cattley *et al.*, 1998). Ce résultat soulignerait une fois encore une différence de réponse entre les espèces comme observé par Walgren *et al.* (2000).

6.1.4.3.2.2 Perturbation de l'apoptose et de la prolifération hépatocellulaire

De nombreuses études ont observé une prolifération des hépatocytes en réponse à l'ATCA chez la souris. Dees et Travis (1994) ont observé des augmentations (de deux à trois fois) statistiquement significatives de l'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN hépatique chez des souris exposées pendant 11 jours à des doses d'ATCA de 100 à 1000 mg.kg⁻¹ en dehors de tout signe de nécrose.

La prolifération des hépatocytes en réponse au traitement par l'ATCA a également été démontrée dans les études de Stauber et Bull (1997), Pereira (1996) et Sanchez et Bull (1990), DeAngelo *et al.* (2008).

DeAngelo *et al.* (2008) ont notamment observé une prolifération des hépatocytes persistante sur le long terme alors que Stauber et Bull (1997) ne l'avaient observée que de manière transitoire. L'OEHHA (2022) considère cependant que les données sur la prolifération cellulaire des trois études chroniques menées par DeAngelo *et al.* en 2008 étaient très

variables et sans relation dose-réponse cohérente entre les études de sorte qu'il semblait peu probable que la prolifération cellulaire soit le principal moteur de la cancérogenèse hépatique de l'ATCA. La monographie du NTP (2018) souligne qu'une augmentation de la prolifération cellulaire a été associée à une augmentation de l'expression de l'IGF-II, gène ayant une activité à la fois mitogénique et anti-apoptotique dans le foie (Tao *et al.*, 2004b) et que l'ATCA augmente l'expression de c-myc et d'IGF-II et accroît la prolifération cellulaire dans le foie des rongeurs (Ge *et al.*, 2001 ; Tao *et al.*, 2004a ; Tao *et al.*, 2004b).

On peut noter, qu'aucun signe de prolifération hépatocytaire n'a été observé après 104 semaines d'exposition chez les rats F344, espèce pour laquelle aucune tumeur induite n'a été observée (DeAngelo *et al.*, 1997).

Deux mécanismes sous-tendent la prolifération hépatocytaire. L'un implique une modification de l'expression génique de microARN (miRNA) par l'activation du PPAR α (§ 1.3.2.3), l'autre l'activation des cellules non parenchymateuses du foie, les cellules de Kupffer aboutissant à la production de cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), l'interleukine-1 α (IL-1 α) et l'interleukine-1 β (IL-1 β) (Holden *et al.*, 2000). Le TNF α ainsi libéré participe au contrôle de la réplication de l'ADN et de l'apoptose dans les hépatocytes. La prolifération des hépatocytes est empêchée *in vivo* par un prétraitement avec des anticorps dirigés contre le TNF α (Bojes *et al.*, 1997 ; Rolfe *et al.*, 1997) ou le récepteur 1 du TNF α (West *et al.*, 1999). De même, des hépatocytes purifiés (sans cellules de Kupffer) ne montrent pas de prolifération lorsqu'ils sont exposés à des agonistes PPAR α comme le WY 14643 et la nafénopine alors que celle-ci apparaît en réintroduisant les cellules de Kupffer dans la culture ou en ajoutant des milieux provenant de cellules de Kupffer cultivées et traitées avec des activateurs PPAR α (Hasmall *et al.*, 2000 ; Parzefall *et al.*, 2001). Par des essais de co-culture croisées entre des hépatocytes de souris de type sauvage et PPAR α -/- et des cellules de Kupffer, Hasmall *et al.* (2000) ont montré que cette activation apparaît PPAR α -dépendante alors que ces dernières ne semblent pas exprimer PPAR α à un niveau détectable contrairement à PPAR γ (Peters *et al.*, 2000). Le mécanisme par lequel les activateurs de PPAR α activent les cellules de Kupffer pourrait également impliquer l'activation de NF-kB (nuclear factor-kappa B), qui joue un rôle critique dans le développement et la progression du cancer notamment en déclenchant la transcription de gènes anti-apoptotiques (Karin, 2006).

La communication intercellulaire est également essentielle pour le maintien de l'homéostasie tissulaire et la régulation de la croissance cellulaire, les cellules sont liées par des canaux transmembranaires, les gap-junctions ou jonction lacunaire, qui permettent le passage direct, d'une cellule à l'autre, d'ions et de molécules de faible poids moléculaire. La perte de la communication cellulaire, en libérant les cellules initiées du contrôle des autres cellules, peut constituer une étape importante de la cancérogenèse (Aasen *et al.*, 2016). Des études *in vitro* suggèrent que l'ATCA inhibe la communication intercellulaire à jonction lacunaire. Benane *et al.* (1996) ont mis en évidence une réponse inhibitrice, mesurée par le transfert de colorant, pour l'ATCA, dès 1 mmol sur 1 heure, et pour l'ADCA de façon moindre à 10 mmol sur 6 heures dans des cellules hépatiques de rats Sprague Dawley mâles. Klaunig *et al.* (1989) avaient détecté cet effet uniquement sur des hépatocytes de souris à une concentration de 0,1 mmol après quatre heures de traitement.

Smith *et al.* (2004 et 2005) ont examiné l'induction de la synthèse de l'ADN et de l'apoptose par l'ATCA dans les hépatocytes de souris B6C3F1, PPAR α (-/-) et 129/Sv sauvage. L'ACTA (0,1-5,0 mmol (16,2-810 mg.L⁻¹) a produit une augmentation dose dépendante de la synthèse d'ADN dans les hépatocytes B6C3F1 et 129/Sv à 24, 48 et 72 heures. Dans les hépatocytes de souris PPAR α (-/-), aucune augmentation n'est observée. L'apoptose a été doublée à 2,5 et 5,0 mmol (405 et 810 mg.L⁻¹) dans les hépatocytes B6C3F1 et à 5,0 mmol dans les

hépatocytes 129/Sv après 48 et 72 heures d'exposition. Aucune modification de l'apoptose n'a été observée dans les hépatocytes humains ou les hépatocytes de souris dépourvus de PPAR. D'autre part, la β -oxydation peroxysomale, a été augmentée dans les hépatocytes de souris B6C3F1 (~2-4 fois par rapport au contrôle) et 129/Sv (~2 fois), alors qu'aucune induction n'a été observée dans les hépatocytes de souris PPAR (-/-) ou dans les hépatocytes humains.

6.1.4.3.2.3 Modification de l'expression génique

Shah *et al.* (2007) ont montré que PPAR α pouvait avoir une action sur l'expression génique, la prolifération hépatocellulaire et la tumorigenèse en tant que régulateur majeur de l'expression de microARN (miRNA) hépatiques, en particulier let-7C, qui s'est avéré être un suppresseur de tumeur potentiel (Zhang *et al.*, 2007 ; Lee et Dutta, 2007) et un inhibiteur de l'expression de l'oncogène Ras (Johnson *et al.*, 2005). Un traitement même prolongé au Wy-14643 à 0,1 % chez des souris de type sauvage inhibe let-7C alors qu'il reste sans effet chez les souris PPAR α (-/-). Shah *et al.* (2007) ont également observé que let-7C régulait l'expression du gène c-Myc, central dans la réponse hépatoproliférative, en provoquant la dégradation de l'ARNm. L'induction de c-myc par PPAR α *via* let-7C a augmenté secondairement l'expression du cluster polycistronique oncogène mir-17-92, impliqué dans la progression du cycle cellulaire, le blocage de l'apoptose des cellules tumorales et l'augmentation de la néovascularisation. Cependant comme d'autres activateurs de PPAR α n'ont pas été testés, il n'est pas possible de déterminer si let-7C est important pour les activateurs autres que WY 14643 et notamment l'ATCA considéré comme un activateur modéré.

6.1.4.3.2.4 Expansion clonale sélective

Les activateurs du PPAR α favorisent la croissance des cellules initiées, induites chimiquement ou spontanément, par une réplication cellulaire accrue, et ont des caractéristiques phénotypiques différentes des cellules des tumeurs spontanées ou des tumeurs induites par d'autres substances chimiques. Les foyers induits par les activateurs du PPAR α seraient principalement basophiles et n'exprimeraient pas de protéines telles que la glutathion S-transférase-P ou la γ -glutamyl transpeptidase (Rao *et al.*, 1982 et 1986).

L'étude de Pereira en 1996, précédemment citée a mis en évidence que les tumeurs induites par l'ATCA étaient principalement basophiles et sans GST π , l'auteur avait conclu que les caractéristiques des lésions précancéreuses et des tumeurs et que le caractère basophile des tumeurs correspondait à celui observé avec des proliférateurs de peroxysomes. Cependant plusieurs lignées de lésions prénéoplasiques, y compris celles qui ne sont pas induites par les proliférateurs de peroxysomes peuvent évoluer vers des néoplasmes basophiles (Bannasch, 1996), les tumeurs basophiles ne sont donc pas totalement spécifiques aux proliférateurs de peroxysomes.

Par ailleurs, l'US-EPA (2011) note que certaines caractéristiques des tumeurs induites par l'ATCA sont différentes de celles induites par d'autres proliférateurs de peroxysomes, et les caractéristiques qui sont similaires peuvent être relativement non spécifiques aux proliférateurs de peroxysomes. Dans les travaux de Bull *et al.* (2000), la fréquence et le spectre des mutations du codon 61 de H-ras dans les tumeurs induites par l'ATCA chez les souris B6C3F1 étaient similaires à ceux des témoins historiques, alors que le ciprofibrate (Hegi *et al.*, 1993) et le méthylclofénapate (Stanley *et al.*, 1994) ont une fréquence de mutation inférieure à celle des tumeurs spontanées et que leurs spectres de mutation diffèrent de ceux des tumeurs spontanées. Cependant, dans tous les cas, les taux globaux de mutations K-ras sont faibles, de sorte que leur fiabilité en tant qu'indicateurs de la MOA est probablement faible. De

même, pour l'US-EPA (2011), l'utilisation de l'immunomarquage caractéristique de c-jun comme indicateur de la MOA de PPAR α est discutable.

6.1.4.3.3 Acide trichloroacétique et autres MoA cancérogènes

A l'instar du schéma, utilisé dans la monographie du NTP (2018) pour établir le potentiel de cancérogénicité des AHA, les chapitres suivants se fondent sur les mécanismes de cancérogène telles que définies par Smith *et al.* (2016) pour discuter des données sur l'ATCA concernant les MoA cancérogènes liée ou non à PPAR α .

6.1.4.3.3.1 Electrophilie

Les AHA sont reconnus comme des composés électrophiles en raison de la suppression des électrons de l'atome de carbone α par les substituants halogènes et de la réactivité SN2 (substitution nucléophile bimoléculaire) (Pals *et al.*, 2011 ; Plewa *et al.*, 2010). Les données disponibles (Stalter *et al.*, 2016) indiquent que la plupart des AHA ont une nature électrophile faible compatible avec une réaction avec les groupes sulfhydryles à l'exception des espèces bromées qui montrent une réactivité à la fois avec les protéines et l'ADN. L'ATCA pour sa part se montre peu réactif. (TR<1,2) (Tableau 36).

Tableau 36 : Propriétés électrophiles des acides haloacétiques (Stalter *et al.*, 2016)

Acides haloacétiques	ELUMO (eV)	TR _{GSH}	TR _{DNA}	Classification
AMCA	9,43	0,72	0,92	/
AMBA	8,68	2,30	0,84	GSH
Acide iodoacétique	7,18	2,68	0,81	GSH
ADCA	8,44	1,55	0,5	GSH
ADBA	7,51	1,70	1,9	GSH/DNA
ABCA	7,78	2,24	3,18	GSH/DNA
Acide chloroiodoacétique	6,40	1,39	1,17	GSH
Acide bromoiodoacétique	6,46	0,59	1,47	DNA
ATCA	7,13	0,98	0,99	/
ATBA	6,12	2,39	2,61	GSH/DNA
ABDCA	6,65	1,41	0,73	GSH
ADBCA	6,42	1,10	0,95	/

6.1.4.3.3.2 Génotoxicité

Il est généralement admis que les résultats des tests de mutagénicité et de génotoxicité (mutations reverses, réponse SOS et induction de prophages) obtenus chez diverses souches de *Salmonella Typhimurium* et d'*Escherichia coli* étaient surtout négatifs pour l'ATCA et qu'il est peu probable qu'il agisse par des mécanismes génotoxiques (CIRC, 2014). Deux études de Varshney *et al.* (2013 et 2014) indiquent que l'ATCA induit des micronoyaux et des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains mais l'absence de relation dose-réponse claire, des problèmes de cytotoxicité et des lacunes dans la méthodologie rendent difficile l'interprétation des résultats (NTP, 2018).

6.1.4.3.3.3 Altération des systèmes de réparation de l'ADN

La seule étude disponible semble être celle de Lan *et al.* (2016) qui montre dans un essai toxicogénomique à haut débit que l'ATCA induit une expression accrue des protéines liés à la réparation par excision des nucléotides et la réparation des mésappariements ainsi qu'une

réponse modérée dans la réparation des cassures double brin, ces effets se manifestent cependant principalement à une forte concentration dans le milieu d'essai (8 et 80 mg.L⁻¹).

6.1.4.3.3.4 Altérations épigénétiques

L'ATCA, à l'instar de l'ADCA et l'ADBA, induit une hypométhylation de l'ADN et notamment sur certaines régions promotrices ce qui entraîne une augmentation de leurs expressions et pourrait représenter un événement précoce de l'hépatocarcinogénicité. Des études, principalement effectuées chez des souris B6F3C1 femelles montrent que l'hypométhylation est corrélée à l'activité cancérogène et tumorigène de l'ADCA et l'ATCA dans le foie et les reins des rongeurs, mais que les mécanismes de leur activité cancérogène peuvent être différents. Pereira *et al.* (2001) ont observé chez les souris femelles B6C3F1 que l'ADCA et l'ATCA ont tous deux diminué la méthylation de la région promotrice du gène c-myc et augmenté l'expression de l'ARNm c-myc. L'administration conjointe de chloroforme n'affecte pas l'hypométhylation induite par l'ATCA ou l'expression de l'ARNm, ni l'incidence des tumeurs hépatiques favorisées par dernier alors qu'elle empêche l'hypométhylation, l'expression de c-myc et la promotion des tumeurs hépatiques par l'ADCA. L'hypométhylation de la région promotrice du gène c-myc coïncide avec une prolifération cellulaire accrue ce qui laisse penser que ces composés induisent l'hypométhylation en favorisant la réplication de l'ADN et en inhibant la méthylation de l'ADN nouvellement synthétisé (Ge *et al.*, 2001). Tao *et al.* (2000a) ont examiné la méthylation des gènes c-jun et c-myc, l'expression de ces deux gènes et l'activité de l'ADN méthyltransférase dans les tumeurs du foie initiées par la N-méthyl-N-nitrosourée (MNU) et favorisées par l'ATCA chez des souris femelles B6C3F1. Les régions promotrices de c-jun et c-myc dans les tumeurs se sont révélées hypométhylées par rapport aux régions promotrices du tissu hépatique non tumoral. L'activité de l'ADN méthyltransférase, l'expression de l'ARNm et des protéines pour chaque gène était significativement accrue dans les tumeurs du foie des souris traitées par l'acide trichloracétique par rapport au tissu hépatique non tumoral des souris. La méthionine a empêché la diminution de la méthylation des deux gènes de manière dose-dépendante (Tao *et al.*, 2000b). Tao *et al.* (2004b) ont signalé une hypométhylation de l'ADN et une augmentation de l'expression du gène du facteur de croissance analogue à l'insuline II (Igf2) dans les tumeurs hépatiques chez des souris initiées à la MNU puis exposées à l'ATCA. Le niveau de 5-méthylcytosine dans l'ADN des tissus non tumoraux était de 79 % à 58 % par rapport à celui observé chez des souris non exposées. Le nombre de sites cytosine-guanine dinucléotides méthylés a encore été réduit à un niveau d'environ 11 % dans les tumeurs hépatiques induites par l'acide trichloracétique. L'expression de l'ARNm était significativement augmentée (5,1 fois) dans ces tumeurs par rapport au tissu non tumoral des souris traitées.

Pour l'US EPA (2011) même si l'hypométhylation de l'ADN par le Wy 14643, était PPAR α -dépendante selon Pogribny *et al.* (2007), dans la mesure où aucune hypométhylation n'a été observée chez les rats traités au DEHP, celle-ci pourrait ne pas être un événement clé du mode d'action du PPAR α . Par conséquent, la possibilité que l'hypométhylation induite par l'ATCA soit un mode d'action indépendant de PPAR α ne pouvait être écartée. Cependant, comme l'indique l'US-EPA (2011), le DEHP a induit des tumeurs hépatiques chez les rats et les souris alors que l'ATCA n'a induit des tumeurs que chez les souris, par conséquent, la MOA pour l'hépatocarcinogénèse du DEHP et de l'ATCA peut ne pas être comparable.

L'effet des activateurs du PPAR a sur l'expression de certains microARN notamment let -7C a déjà été évoqué précédemment.

6.1.4.3.3.5 Stress oxydant

L'induction d'un stress oxydant, par activation du Nrf2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2), d'une peroxydation lipidique ou d'adduits oxydants de l'ADN, est une caractéristique partagée par presque tous les AHA (Dad *et al.*, 2013, Pals *et al.*, 2011, Stalter *et al.*, 2016). Des études *in vitro* sur des lignées cellulaires mammaires ou hépatiques humaines (MCF7 ou HepG2) (Stalter *et al.*, 2016) ou *in vivo* chez la souris (Larson et Bull 1992a ; Austin et al 1996) ont montré que parmi les AHA, l'ATCA est celui qui présente l'activité la plus faible. Par ailleurs, ce dernier a toujours donné des résultats négatifs dans les essais de stress oxydant mis en œuvre dans le cadre du programme Tox21 du *National Institute of Health* (<https://ncats.nih.gov/tox21>).

6.1.4.3.3.6 Inflammation chronique

Une inflammation chronique très modérée du foie a été signalée chez les souris mâles exposées de façon chronique à l'ATCA (DeAngelo *et al.*, 2008) mais pas chez les rats. Les preuves que les AHA induisent une inflammation chronique sont généralement faibles (CIRC, 2014).

6.1.4.3.3.7 Immunosuppression

Peu d'études ont examiné les effets des AHA sur le système immunitaire. Mather *et al.* (1990) n'ont pas trouvé d'effets immunotoxiques chez les rats exposés à des concentrations allant jusqu'à 5 g.L⁻¹ d'ATCA dans l'eau de boisson pendant 90 jours. Pan *et al.* (2015) ont montré, sur des cellules Jurkat (lignée cellulaire immortalisée de lymphocyte T CD4 humain), que le TCE et ses métabolites, l'ATCA et l'ADCA, ont significativement augmenté la libération d'IL-2 et l'expression des marqueurs d'activation des cellules T, CD25 et CD69 et concomitamment ont augmenté les niveaux d'expression des ARNm de l'IFN- γ et de l'IL-2. Ces résultats suggèrent que le TCE et ses métabolites, pourraient augmenter l'activation des cellules T humaines.

6.1.4.3.3.8 Effets sur récepteurs

Dans l'ensemble, les données suggèrent que l'activité cancérigène de l'ATCA dans le foie de souris est cohérente avec l'activation du PPAR α (CIRC, 2004 et 2014). La relation dose-réponse de l'ATCA montre qu'il existe une corrélation relativement bonne entre les tumeurs hépatiques induites par l'ATCA et l'induction des marqueurs de l'activation de PPAR α chez la souris (DeAngelo *et al.*, 2008). En outre, les marqueurs de l'activation de PPAR α sont élevés à des doses qui sont inférieures ou coïncident avec les doses qui induisent des tumeurs du foie chez la souris, et ces tumeurs ont des propriétés similaires à celles induites par les proliférateurs de peroxydation classiques (Corton, 2008 ; DeAngelo *et al.*, 2008).

6.1.4.3.3.9 Immortalisation

Aucune étude n'a porté sur l'ATCA, seuls l'acide monoiodoacétique (Wei *et al.*, 2013) et l'ADBA (Fang et Zhu, 2001) ont été testés et ont entraîné une transformation cellulaire dans la lignée de fibroblastes embryonnaires de souris NIH3T3.

6.1.4.3.3.10 Prolifération, mort cellulaire et perturbation du métabolisme cellulaire

Les effets de l'ATCA sur la prolifération cellulaire et l'apoptose ont déjà été développés dans le paragraphe 6.1.4.3.2.2 et peuvent être mis en relation avec l'activation de PPAR α .

Concernant l'altération du métabolisme énergétique cellulaire les modes d'actions visés sont ceux qui conduisent à l'inhibition de la pyruvate déshydrogénase kinase (PDK) et de la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH). La GAPDH est une enzyme

cytosolique qui catalyse la conversion du glucose en pyruvate et l'inhibition de la PDK entraîne l'activation de la pyruvate déshydrogénase (PDH) et de ce fait détourne le métabolisme du pyruvate de la voie glycolytique vers le métabolisme oxydant susceptible d'engendrer des dommages à l'ADN (Wood *et al.*, 2015). L'ADCA est un analogue structural du pyruvate et inhibe la PDK ce qui favorise un métabolisme oxydant et la production d'espèces réactives de l'oxygène. Il a également été montré que les acides monohalogénoacétiques inhibent la GAPDH (iodo > bromo >> chloro) de façon doses dépendante, bloquant ainsi la formation de pyruvate et induisant un stress mitochondrial, une diminution de l'ATP et la génération d'espèces réactives de l'oxygène (Dad *et al.*, 2013, Pals *et al.*, 2016).

6.1.4.3.4 Conclusion sur la cancérogénicité de l'acide trichloroacétique

Une augmentation de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires après une exposition prolongée par l'eau de boisson à l'ATCA neutralisé est observée chez les souris mâles et femelles. En revanche, aucune augmentation de l'incidence des tumeurs du foie ou de tout autre site n'est observée dans une étude de 2 ans sur des rats mâles. La génotoxicité de l'ATCA a été testée dans une variété d'essais *in vitro* et *in vivo*, la plupart des études rapportent des résultats négatifs pour la mutagénicité chez *S. Typhimurium* en l'absence de cytotoxicité. La mutagénicité dans les cellules de lymphome de souris n'a été induite qu'à des concentrations cytotoxiques. Des réactions positives et négatives ont été observées sur les tests de génotoxicité *in vivo*. Le profil des tumeurs induites par l'ATCA chez les souris n'appuie pas un mode d'action mutagène direct, la fréquence et le spectre des mutations étant semblables dans les tumeurs de souris témoins et de souris traitées, ce qui laisse penser que l'ATCA n'induit pas de tumeurs par des dommages directs à l'ADN.

Par ailleurs, l'ATCA induit une prolifération des peroxyosomes dans le foie des souris à des doses similaires à celles qui induisent des tumeurs hépatiques. Ce phénomène est médié par PPAR α . Les activateurs de ce récepteur nucléaire sont connus pour provoquer une hépatocarcinogénèse chez les rongeurs. Les données disponibles suggèrent également qu'il existe une spécificité d'espèce dans l'occurrence des événements activé par PPAR α et que l'induction de tumeurs hépatiques chez les souris par ce mécanisme est peu susceptible d'être pertinent pour la santé humaine. Cette position est étayée par l'absence de réponse cancérogène chez le rat, chez qui l'ampleur de la prolifération des peroxyosomes après traitement par l'ATCA est beaucoup plus faible que chez la souris. Ainsi, le NTP considère que les preuves de la cancérogénicité de l'ATCA actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour l'inscription sur la liste des substances cancérogènes (NTP, 2018). Santé Canada (2008) établit que le mécanisme à l'origine de tumeurs du foie chez la souris repose sur l'activation de PPAR α et construit une valeur sanitaire pour l'ATCA basée sur une approche avec seuil comme l'OMS. Le comité chargé de la classification des substances cancérogènes du Conseil de la santé des Pays-Bas (2012), considère également que les preuves de la cancérogénicité de l'ATCA sont non pertinentes pour l'espèce humaine, tout comme la Commission allemande pour l'étude des risques sanitaires des composés chimiques (Hartwing, 2015). Le CIRC a classé l'ATCA dans le groupe 2B, « cancérogène possible pour l'homme, sur la base de preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal, et de preuves inadéquates chez l'homme sans prendre position expressément sur la prolifération des peroxyosomes ». Il faut néanmoins noter que les données actuelles, bien que favorables à l'implication de PPAR α dans l'hépatocarcinogénèse, n'excluent pas entièrement la possibilité que l'ATCA puisse induire des effets indépendants de PPAR α , notamment sur les taux de réplication cellulaire, la diminution de la méthylation de l'ADN et l'augmentation de l'expression des proto-

oncogènes, compatibles avec un mécanisme épigénétique de la cancérogenèse chez la souris. Ce dernier point, qui a motivé une approche sans seuil pour l'ATCA de la part de l'OEHHA justifie le maintien d'une veille bibliographique sur le mode d'action de l'ATCA.

Sur la base des données disponibles, le GT ERS EDCH considère, à l'instar de nombreuses institutions, que les preuves de la cancérogénicité de l'ATCA sont à l'heure actuelle non suffisamment étayées pour considérer les effets observés chez la souris comme pertinentes pour l'espèce humaine.

6.1.4.4 Acide monobromoacétique

Aucune étude sur la cancérogénicité de l'AMBA n'est disponible. Comme indiqué précédemment, plusieurs études recherchant des effets clastogènes sont cependant positives.

L'OMS (2022) a estimé que la base de données sur l'AMBA était insuffisante pour élaborer des valeurs guides dans l'eau potable. L'US-EPA et le CIRC n'ont pas statué récemment sur la cancérogénicité de l'AMBA. Santé Canada (2008) a construit une valeur réglementaire dans l'eau à partir d'une approche non linéaire.

Cependant dans sa monographie de 2022, du fait que l'AMBA a montré, dans des tests de génotoxicité de nature différente, une activité plus franche que l'ADCA et l'ATCA qu'elle avait classés comme cancérogènes, l'OEHHA a conclu que l'AMBA pourrait être un cancérogène sans pouvoir proposer de VTR spécifique.

6.1.4.5 Acide dibromoacétique

Dans le cadre du NTP (2007a) des rats F344/N (50 par sexe et par dose) et de souris B6C3F1 (50 par sexe et par dose) ont reçu de l'ADBA neutralisé (à pH 5) dans l'eau de boisson à des concentrations de 0, 50, 500 ou 1000 mg.L⁻¹ (équivalant à 0, 2, 20 et 40 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats mâles ; à 0, 2, 25 et 45 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles ; à 0, 4, 45 et 87 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris mâles et à 0, 4, 35 et 65 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles). Aucun effet sur la survie des deux espèces n'a été observé mais des lésions néoplasiques ont été détectées sur plusieurs organes chez les rats et chez les souris.

Chez les rats mâles, une augmentation non significative (p=0,07) du nombre de mésothéliomes péritonéaux a été observée dans le groupe exposé à la plus forte dose. L'incidence de 20 % dans ce groupe dépasse cependant de loin celui des témoins historiques dans les études de 2 ans chez les rats mâles (incidence moyenne de 6 % ± 4 %).

Chez les rats femelles, une augmentation de l'incidence de leucémie à cellules mononucléées, était significative à la dose la plus forte (Tableau 37). Cependant, le même effet a été observé chez les rats mâles uniquement à la plus faible dose, les témoins correspondants ayant des incidences élevées (les incidences aux doses faibles et moyennes dépassant également celles des témoins historiques).

Tableau 37 : Incidence de mésothéliomes et des leucémies à cellules mononucléées chez les rats traités par l'ADBA (NTP, 2007a)

	0 mg.L ⁻¹	50 mg.L ⁻¹	500 mg.L ⁻¹	1000 mg.L ⁻¹
Mésothéliomes ♂	3/47	1/46	0/45	10/47
Leucémies ♂	17/49	31/50**	24/48	13/49
Leucémies ♀	11/49	13/49	16/50	22/49*

Significativement différent des témoins * (p<0,05) ** (p<0,01)

Chez la souris, le traitement par l'ADBA a entraîné une augmentation statistiquement significative, des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ainsi que des hépatoblastomes pour les souris mâles (Tableau 38). L'incidence de tumeurs hépatiques combinées chez les souris mâles a été significativement augmentée à toutes les doses et de manière dose-dépendante. Chez les souris femelles, les adénomes ou les carcinomes hépatocellulaires ont augmenté aux plus fortes doses.

Tableau 38 : Incidence des tumeurs hépatiques chez la souris traitée par l'ADBA (NTP, 2007a)

	0 mg.L ⁻¹	50 mg.L ⁻¹	500 mg.L ⁻¹	1000 mg.L ⁻¹
Adénomes ♂	18/46	37/49**	37/48**	42/50**
Carcinomes ♂	14/48	9/49	19/48	26/50*
Hépatoblastomes ♂	0/46	0/49	3/48*	2/50**
Tumeurs combinées ♂	28/48	41/49**	43/48**	48/50**
Adénomes ♀	19/46	26/47	32/47**	35/48**
Carcinomes ♀	3/45	3/44	12/46	8/46
Tumeurs combinées ♀	22/46	28/47	37/47**	37/48**

Significativement différent des témoins * (p<0,05) ** (p<0,01)

Des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des adénomes pulmonaires alvéolaires ou bronchiolaires ont également été observées chez les souris mâles traitées. Les tumeurs pulmonaires étant augmentées de manière plus modeste et non significative chez les femelles.

Melnick *et al.* (2007) ont réitéré les conclusions du NTP (2007a), qualifiant l'ADBA de cancérigène, sur la base des tumeurs observées dans le péritoine des rats mâles, dans le système hématopoïétique des rats femelles, ainsi que dans le foie et le poumon de souris. Bien que le mode d'action de la cancérigénicité de l'ADBA ne soit pas connu, Melnick *et al.* (2007) considèrent que la prolifération hépatocytaire n'est pas un événement clé, aucune augmentation de l'indice de marquage de l'ADN des hépatocytes n'ayant été observée chez les souris exposées pendant 26 jours à l'ADBA et la légère augmentation qui s'est produite chez les rats mâles F344/N n'était pas accompagnée d'une augmentation de la réponse tumorale hépatique.

L'hypométhylation de l'ADN et l'expression accrue des gènes c-myc et IGF-II ont été suggérées comme des événements précoces possibles dans l'hépatocancérigénicité des acides dihaloacétiques chez la souris (Pereira *et al.*, 2001 ; Tao *et al.*, 2004b) et un mécanisme génotoxique direct est également suspecté.

Dans sa monographie de 2022, l'OEHHA estime que les résultats concernant les adénomes et les carcinomes hépatiques chez les souris mâles et femelles, et les adénomes alvéolaires/bronchiolaires chez les souris mâles sont adéquats pour développer un ERU pour l'ADBA. En 2008, Santé Canada avait réalisé une démarche similaire à partir de l'incidence des mésothéliomes observés chez les rats mâles. L'OMS (2004a) a estimé que les données disponibles ne permettaient pas la détermination d'une valeur guide dans l'eau potable reposant sur des arguments sanitaires, le CIRC a cependant classé l'ADBA en 2B (cancérigène possible pour l'Homme).

6.1.4.6 Acide tribromoacétique

Aucune étude sur la cancérogénicité de l'ATBA n'est disponible.

L'U.S. Department of Health and Human Services dans sa monographie sur les AHA (NTP 2018) a considéré que les 13 AHA (acides chloro, bromo et iodo acétiques) ne peuvent pas être tous regroupés dans une classe toxicologique unique en raison :

- de l'absence de mécanismes d'action bien définis,
- de données qui suggèrent qu'au moins certains des AHA ne partagent pas des modes d'action communs,
- de l'absence de cancérogénicité de l'AMCA (bien que testé à une dose plus faible que les autres acides halogénoacétiques)
- de l'absence de tendance claire en matière de pouvoir cancérogène.

Des sous-classes basées sur le nombre et les types de substitutions halogènes ont également été prises en compte pour faire des prédictions de cancérogénicité par recoupement. L'examen d'une sous-classe comprenant les AHA di et tribromés a ainsi conduit à l'identification de molécules cibles pour une lecture croisée, sur la base du métabolisme et des données mécanistiques correspondantes. L'ADBA, métabolite de l'ATBA est considéré comme l'analogue source ce qui fait que l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'ATBA soit également cancérogène pour les rongeurs.

6.1.4.7 Acide bromochloroacétique

Les données concernant les effets à long terme d'une exposition à l'ABCA se limite à celles contenues dans le rapport technique du NTP (2009).

Des souris B6C3F1 et des rats F344/N ont été exposés, pendant 2 ans, à de l'eau de boisson contenant 0, 250, 500 ou 1 000 mg.L⁻¹ d'ABCA (soit une dose de traitement de 10, 20, et 40 mg. kg⁻¹.j⁻¹ d'ABCA pour les souris mâles, 13, 25 et 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles, 25, 50, et 90 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats mâles et 13, 30 et 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles).

Une augmentation significative de l'incidence du mésothéliome malin du péritoine abdomino-pelvien chez les rats mâles et des fibroadénomes de la glande mammaire chez les rats femelles a été observée (Tableau 39). Chez les souris mâles et femelles une augmentation significative de l'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a également été notée ainsi qu'une élévation significative, liée à la dose, de celle des hépatoblastomes chez les souris mâles.

Des adénomes du côlon ou du rectum ont également été signalés chez les rats mâles et femelles, et étaient significativement augmentés chez les femelles à la plus forte dose. L'incidence des adénomes pancréatiques est augmentée de façon significative chez les souris mâles exposés à 500 mg.L⁻¹, elle reste cependant similaire à celle des témoins pour le groupe recevant la dose la plus élevée.

Tableau 39 : Principales tumeurs développées chez les souris B6C3F1 et les rats F344/N exposés à l'ABCA (NTP, 2009)

	0 mg.L ⁻¹	250 mg.L ⁻¹	500 mg.L ⁻¹	1000 mg.L ⁻¹
Mésothéliome rats F344/N ♂	1/50	5/50	10/50**	6/50
Fibroadénome mammaire rats F344/N ♀	22/50	24/50	43/50**	38/50**
Carcinome hépatocellulaire souris B6C3F1 ♂	19/50	25/50	36/50***	45/50***

Hépatoblastome souris B6C3F1 ♂	4/50	11/50*	28/50***	34/50***
-----------------------------------	------	--------	----------	----------

Significativement différent des témoins * (p<0,05) ** (p<0,01)

Le CIRC (2013) considère qu'il existe des preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal, pour classer l'ABCA en cancérogène possible (groupe 2B).

6.1.4.8 Acide bromodichloroacétique

La monographie du NTP (2015) repose sur des essais de 105 semaines menées sur des souris B6C3F1 et des rats F344/NTac des deux sexes recevant de l'ABDCA *via* l'eau de boisson aux concentrations de 0, 250, 500 et 1000 mg.L⁻¹ (soit une dose de traitement de 23, 52, et 108 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris mâles, 17, 34 et 68 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles, 11, 21, et 43 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats mâles et 13, 28 et 57 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles). Les tableaux 40 et Tableau 41 résument les principaux résultats obtenus.

Chez les souris mâles, des incidences significativement augmentées d'adénome et de carcinome des glandes de Harder (glandes lacrymales), ainsi que celles des hépatoblastomes et des carcinomes hépatocellulaires ont été observées. Les souris femelles avaient une incidence accrue d'hépatoblastomes, d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires.

Tableau 40 : Incidences significativement augmentées des tumeurs chez des souris B6C3F1 recevant de l'ABDCA *via* l'eau de boisson (NTP, 2015)

Souris B6C3F1/N ♂	mg.L ⁻¹	Adénomes+Carcinomes glande de Harder	Carcinomes hépatiques	Hépatoblastomes
	0	6/50	12/50	4/50
250	11/50	22/50*	24/50***	
500	14/49*	27/49***	40/49***	
1000	20/51***	39/51***	34/51***	
Souris B6C3F1/N ♀	mg.L ⁻¹	Adénomes hépatiques	Carcinomes hépatiques	Hépatoblastomes
	0	33/49	9/49	0/49
250	42/50*	17/50	1/50	
500	42/49*	22/49**	4/49	
1000	44/49**	26/50***	6/50*	

Significativement différent des témoins * (p<0,05) ** (p<0,01) *** (p<0,001)

Les rats mâles Fischer 344/NTac ont présenté une augmentation significative de l'incidence de mésothéliomes, principalement au niveau de l'épididyme, du testicule, de la vésicule séminale et de la prostate. Des mésothéliomes (testicules) ont été observés chez les rats mâles dès l'évaluation intermédiaire à 13 mois : un mâle (/8) à 500 mg.L⁻¹ et cinq mâles (/8) à 1000 mg.L⁻¹ ont présenté un mésothéliome, et l'incidence dans le groupe à 1000 mg.L⁻¹ était significativement plus élevée que celle du groupe témoin. Ces résultats étaient similaires à ceux observés avec l'ADBA (NTP, 2007a) et l'ADBCA (NTP, 2009). La similitude des structures chimiques et de l'effet cancérogène augmentant la confiance dans le fait que l'exposition aux AHA provoque une augmentation de ce type de pathologie chez les rats.

Tableau 41 : Incidences significativement augmentées de tumeurs chez des rats F344/NTac recevant de l'ABDCA via l'eau de boisson (NTP, 2015)

Rat F344/NTac ♂	mg.L ⁻¹	Mésothéliomes testiculaires	Tumeurs cutanées
	0	1/50	9/50
	250	12/50***	7/50
	500	18/50***	15/50
	1000	37/50***	21/50**
Rat F344/Ntac ♀	mg.L ⁻¹	Fibroadénomes mammaires	Carcinomes mammaires
	0	28/50	0/50
	250	47/50***	1/50
	500	47/50***	3/50
	1000	39/50***	8/50***

Significativement différent des témoins **($p < 0,01$) ***($p < 0,001$)

Les rats femelles ont montré une augmentation de l'incidence des fibroadénomes et des carcinomes de la glande mammaire par rapport aux témoins.

Les travaux du NTP (NTP, 2015, Harvey *et al.*, 2016) ont également cherché à évaluer le phénotype des biopsies des tumeurs mammaires, en comparant l'expression des gènes et des protéines des adénocarcinomes spontanés à celle des lésions chez les rats femelles F344/NTac exposés à l'ABDCA. Contrairement aux fibroadénomes spontanés, la majorité des fibroadénomes liés à l'ABDCA présentaient des mutations de Tp53, des mutations de Pten et de Egfr mais il est difficile de tirer une conclusion à partir de groupes expérimentaux de taille relativement réduite. Les tumeurs mammaires spontanées et liées à l'ABDCA partagent un certain nombre d'altérations de l'expression génétique liées à la prolifération, la croissance et la survie des cellules (Ccnd1, Ccnd2, Cdk2, Erbb2, Jun, Mki67, Myc, Akt1, Ctnnb1, Vegfa, Slc39a6). Cependant, une grande proportion de gènes présentait une tendance à la hausse exclusivement dans les lésions traitées à l'ABDCA. Des médiateurs du cycle cellulaire (Cdkn2a), des enzymes de remodelage de la matrice (Mmp2, Mmp9) et des gènes associés à l'adhésion cellulaire, à l'angiogenèse, à l'invasion et à la transition épithélio-mésenchymateuse (Id1, Tgfb1, Thbs2, Twist), caractéristiques importantes des cancers du sein les plus agressifs dans l'espèce humaine, étaient notamment surreprésentés par rapport aux lésions spontanées.

En outre, les tumeurs observées chez les rates traitées par l'ABDCA ont montré une tendance à la baisse de l'expression de Brca2, un important gène de réparation de l'ADN qui, lorsqu'il est muté chez l'Homme, confère un risque accru de 45 à 85 % de cancer du sein au cours de la vie (Moore-Smith et Pasche 2011).

Enfin, cinq gènes particulièrement pertinents pour l'évaluation de l'agressivité du cancer du sein (Id1, Vegfa, Mmp2, Mmp9, Thbs1), étaient significativement plus actifs dans les adénocarcinomes liés à l'ABDCA par rapport aux adénocarcinomes spontanés. Il est intéressant de constater que ces gènes sont régulés en partie par le Tgfb1, qui a également montré une élévation significative dans les carcinomes mammaires traités à l'ABDCA. Il est couramment surexprimé dans le cancer du sein humain. La modulation de l'expression de Tgfb1 serait impliquée dans l'angiogenèse et de la transition épithéliale-mésenchymateuse. Elle participerait à l'invasion tumorale, la prolifération cellulaire et aux signaux intracellulaire menant à l'apoptose. Ainsi, il a été montré que le Tgfb1 agit comme un suppresseur de tumeur aux premiers stades du développement du cancer du sein, mais qu'il stimule l'invasion et les

métastases aux stades ultérieurs et qu'il est associé à un mauvais pronostic (Ivanovic *et al.*, 2003).

Tous ces éléments suggèrent que les lésions mammaires apparaissant après une exposition à l'ABDCA représentent un phénotype plus agressif, incluant une augmentation de la signalisation du cycle cellulaire, du remodelage de la matrice, de l'invasion et de la transition épithéliale-mésenchymateuse.

Le traitement par l'ABDCA a également conduit à une augmentation de l'incidence des adénomes du gros intestin (cæcum, côlon et rectum combinés) chez les rats mâles, dans les groupes à dose moyenne et élevée. Ces augmentations restent faibles (2/50 pour chacune des doses) et aucune donnée de témoin historique n'est disponible pour la souche F344/NTac, cependant les tumeurs du gros intestin sont des tumeurs très rares chez les rats F344/N avec une incidence très faible de 0/699 pour le témoin historique 2013 et de 0 à 2 % pour la fourchette du témoin historique 2009 (NTP, 2015).

Des augmentations de l'incidence des néoplasmes du cerveau et de la cavité buccale ont également été observées, mais elles restent non significatives bien que dépassant la fourchette des témoins historiques, là encore le faible nombre de témoins historiques Fischer 344/NTac limite l'interprétation de ces résultats.

Étant donné que ni l'induction d'un marqueur enzymatique de l'activation de PPAR α , ni la prolifération des peroxyosomes n'ont été observées chez les rats ou les souris, il est peu probable que l'ABDCA soit un activateur de PPAR α . Ces résultats sont conformes à des investigations plus anciennes (Xu *et al.*, 1995) selon lesquels l'ABDCA n'induisait pas l'activation de PPAR α , même à des doses élevées.

6.1.4.9 Acide dibromochloroacétique

Aucune étude sur la cancérogénicité de l'ADBCA n'est disponible.

L'US Department of Health and Human Services dans sa monographie sur les AHA (NTP 2018) a considéré que les 13 AHA (acides chloro, bromo et iodo acétiques) ne peuvent pas être tous regroupés dans une classe toxicologique unique en raison :

- de l'absence de mécanismes d'action bien définis,
- de données qui suggèrent qu'au moins certains des AHA ne partagent pas des modes d'action communs,
- de l'absence de cancérogénicité de l'AMCA (bien que testé à une dose plus faible que les autres acides halogénoacétiques)
- de l'absence de tendance claire en matière de pouvoir cancérogène.

Des sous-classes basées sur le nombre et les types de substitutions halogènes ont également été prises en compte pour faire des prédictions de cancérogénicité par recoupement. L'examen d'une sous-classe comprenant les AHA di et tribromés a ainsi conduit à l'identification de molécules cibles pour la lecture croisée, sur la base du métabolisme et des données mécanistiques correspondantes. L'ABCA, métabolite de l'ADBCA est considéré comme l'analogue source ce qui fait que l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'ADBCA soit également cancérogène pour les rongeurs.

6.1.4.10 Conclusion

Les preuves du potentiel cancérigène des AHA chez les animaux de laboratoire sont relativement solides. À l'exception de l'AMCA, tous les AHA pour lesquels des études de cancérogénicité sont disponibles ont, en effet, induit une augmentation significative de l'incidence des cancers :

- l'ADCA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris B6C3F1 des deux sexes et chez les rats Fischer 344 mâles.
- l'ATCA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris B6C3F1 des deux sexes mais pas chez les rats Fischer 344 mâles (les rats femelles n'ont pas été testés).
- l'ADBA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles, des hépatoblastomes et des tumeurs pulmonaires chez les souris mâles. Chez les rats femelles, il induit des leucémies à cellules mononucléaires et chez les rats mâles, des mésothéliomes malins.
- l'ABCA provoque des mésothéliomes malins et des adénomes du gros intestin chez les rats mâles, des fibroadénomes multiples de la glande mammaire chez les rats femelles, des hépatoblastomes chez les souris mâles et des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles.
- l'ABDCA provoque des adénomes ou des carcinomes de la glande de Harder chez les souris mâles, des hépatoblastomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles. Chez les rats mâles Fischer 344/NTac, il induit des mésothéliomes malins, des tumeurs épithéliales de la peau et des fibromes sous-cutané. Les rats femelles présentent des fibroadénomes et des carcinomes mammaires.

Des données mécanistiques, liées notamment à la génotoxicité de ces molécules, établissent la plausibilité biologique de la cancérogénicité pour l'homme de l'ADCA, l'ADBA, l'ABCA et l'ABDCA.

Pour l'ATCA, les données actuelles observées chez la souris suggèrent l'implication d'un mécanisme par activation du PPAR α , voie non pertinente dans l'espèce humaine. Sur la base des données disponibles, le GT ERS EDCH considère que les preuves de la cancérogénicité de l'ATCA sont à l'heure actuelle non suffisamment étayées pour considérer les effets observés chez la souris comme pertinentes pour l'espèce humaine. Toutefois, la possibilité que l'ATCA puisse induire des effets indépendants de l'activation du PPAR α ne peut être entièrement exclue.

Pour l'AMBA, l'ATBA et l'ADBCA, aucune étude de cancérogénèse n'est actuellement disponible. En s'appuyant sur les résultats du NTP, les propriétés physico-chimiques, de données toxicocinétiques et biologiques qui démontrent la plausibilité de la cancérogénicité pour l'espèce humaine, le National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) indique que l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que :

- l'ADBCA soit cancérogène en se basant sur des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'ABCA ;
- l'ATBA soit cancérogène en se basant sur des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'ADBA.

6.1.5 Effets sur la fertilité et le développement embryo-fœtal chez l'animal

6.1.5.1 Effets sur la fertilité

6.1.5.1.1 *Acide monochloroacétique*

6.1.5.1.1.1 Fertilité féminine

Aucune étude n'a été publiée sur les effets d'une exposition chronique de l'AMCA sur la fertilité féminine.

6.1.5.1.1.2 Fertilité masculine

Concernant la fertilité masculine, deux études chroniques *via* l'eau de boisson rapportent des effets lors d'une administration d'AMCA. L'étude de Bhat *et al.* (1991) a été menée chez des rats mâles Sprague-Dawley (5 animaux par groupe) exposés à l'AMCA neutralisé *via* l'eau de boisson pendant 90 jours à une dose de 19 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'étude de DeAngelo *et al.* (1997) a été réalisée chez des rats mâles Fischer 344/N (50 animaux par dose) exposés à de l'eau de boisson contenant l'AMCA neutralisé à 0 ; 3,5 ; 26 ou 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 104 semaines.

Bhat *et al.* (1991) n'ont pas mis en évidence de modification du poids des testicules et d'altération histologique après exposition à l'AMCA. DeAngelo *et al.* (1997) observent une augmentation significative du poids relatif des testicules (sans modification de leur poids absolu) pour les doses les plus fortes (26 et 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Les doses et durées, administrées par DeAngelo *et al.* (1997), étant supérieures à celle administrée par Bhat *et al.*, (1991), les résultats de ces deux études sont cohérents entre eux.

La dose la plus faible à laquelle cet effet est observé est de 26 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (DeAngelo *et al.*, 1997).

6.1.5.1.2 *Acide dichloroacétique*

6.1.5.1.2.1 Fertilité féminine

Une seule publication a étudié les effets de l'ADCA sur la fertilité féminine. Cicmanec *et al.* (1991) rapporte les résultats obtenus dans une étude chez les chiens mâles et femelles Beagle (5 animaux par groupe et par sexe) après administration quotidienne d'ADCA de 12,5 ; 39,5 ou 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹ encapsulé dans de la gélatine pendant 90 jours. Les auteurs n'ont pas observé de changement significatif du poids des ovaires après exposition à l'ADCA et ne mentionnent pas d'éventuels changements histologiques au niveau des ovaires chez les femelles.

6.1.5.1.2.2 Fertilité masculine

6.1.5.1.2.2.1 *Protocoles expérimentaux*

Neuf publications sont tirées de douze études chez l'animal sur les effets de l'ADCA sur la fertilité masculine :

- la publication de Katz *et al.* (1981) rapporte deux études sur les effets reprotoxiques de l'ADCA neutralisé chez deux espèces animales après gavage. La première étude a été réalisée chez des rats Sprague-Dawley (10 ou 15 animaux par groupe et par sexe) ayant reçu une dose de 125, 500 ou 2 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹. La deuxième étude de la publication de Katz *et al.* (1981) a été réalisée chez des chiens Beagle (groupe de 10 ou 15 animaux par groupe et par sexe). Les auteurs ont également étudié la réversibilité des effets (cinq animaux dans l'étude effectuée chez le rat et un dans l'étude effectuée chez le chien) ;

- Yount *et al.* (1982) ont mis en évidence les effets de l'ADCA neutralisé chez des rats mâles Sprague-Dawley (six animaux par groupe) après administration dans la nourriture à des doses de 323 ou 516 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 12 semaines.
- Mather *et al.* (1990) ont étudié les effets d'une administration d'ADCA neutralisé par eau de boisson chez des rats mâles Sprague-Dawley (10 animaux par groupe) à des doses de 4, 35 ou 350 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 90 jours ;
- la publication de Cicmanec *et al.* (1991) rapporte les résultats obtenus dans une étude chez des chiens mâles et femelles Beagle (cinq animaux par groupe et par sexe) après administration quotidienne d'ADCA de 12,5 ; 39,5 ou 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹ encapsulé dans de la gélatine pendant 90 jours ;
- l'étude de Bhat *et al.* (1991) porte sur des rats mâles Sprague-Dawley rats (cinq animaux par groupe) exposés à l'ADCA neutralisé *via* l'eau de boisson pendant 90 jours à une dose de 1 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ;
- Toth *et al.* (1992) ont mesuré les effets reprotoxiques de l'ADCA neutralisé chez des rats mâles Long-Evans après administration par gavage de 31,25 ; 62,5 ou 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 10 semaines ;
- la publication de DeAngelo *et al.* (1996) contient deux études sur les effets reprotoxiques de l'ADCA neutralisé chez des rats mâles F344 après administration par eau de boisson. La première étude a été réalisée avec des doses d'ADCA de 3,6 ; 40,2 ou 400 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 100 semaines (21 à 28 animaux par dose) et avec une dose de 139 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour la deuxième étude (dose de 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 18 semaines suivie par une dose de 80,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹) pendant 103 semaines ;
- Linder *et al.* (1997a) ont étudié les effets spermatotoxiques de l'ADCA neutralisé après administration par gavage chez des rats mâles Sprague-Dawley dans deux études, une première étude réalisée avec une dose unique et une étude réalisée avec une dose répétée. L'étude dose unique a été réalisée à une dose d'ADCA à 1 500 ou 3 000 mg.kg⁻¹ (huit animaux par groupe). Dans le cas de l'étude à dose répétée, Linder *et al.*, ont administré aux rats (six animaux par groupe) quotidiennement l'ADCA à une dose de 18, 54, 160, 480 ou 1 440 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 14 jours ;
- El Arem *et al.* (2017) ont étudié les effets de l'ADCA chez des rats mâles Wistar (six animaux par groupe) après administration par eau de boisson à une dose de 33,78 ou 131,24 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant deux mois.

6.1.5.1.2.2 Poids des testicules et des épидидymes

Les poids absolus ou relatifs des testicules et des épидидymes peuvent être modifiés après une exposition à l'ADCA à des doses moyennes ou fortes. Ainsi, Bhat *et al.* (1991) ont mis en évidence une diminution du poids absolu et relatif des testicules après exposition à une dose de 1 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et Linder *et al.* (1997a) ont noté une augmentation du poids absolu des testicules à la dose la plus forte (3 000 mg.kg⁻¹). Une diminution du poids de l'épидидyme est rapportée dans l'étude de Linder *et al.* pour les doses supérieures ou égales à 480 mg.kg⁻¹ par jour après une durée d'exposition de 14 jours. Yount *et al.* (1982) ont observé une diminution du poids relatif des testicules et de l'épидидyme après administration d'ADCA à une dose de 323 ou 516 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Des expositions à des doses plus faibles conduisent également à des modifications du poids des testicules ou des épидидymes. Toth *et al.* (1992) rapportent une augmentation significative du poids relatif des testicules pour la dose d'ADCA de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le poids absolu de l'épидидyme est diminué dès la dose de 31,25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et

son poids relatif est diminué dès la dose de 62,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹. DeAngelo *et al.* (1996) ont rapporté des effets différentiels en fonction de la dose reçue par les animaux, avec une augmentation significative dans le poids absolu et relatif des testicules des rats ayant reçu une dose de 40,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et une diminution du poids absolu des testicules chez les rats ayant reçu une dose de 139 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'étude d'Arem El *et al.* (2017) à des doses similaires à celles de DeAngelo *et al.* conclut à une diminution du poids absolu des testicules et des épидидymes pour les deux doses d'exposition (33,78 et 131,24 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Deux études rapportent l'absence d'effets de l'ADCA sur le poids des testicules, celle de Mather *et al.* (1990) chez des rats exposés à des doses de 4, 35 ou 350 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et celle de Cicmanec *et al.* (1991) chez des chiens exposés à l'ADCA de 12,5 ; 39,5 ou 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Si la majorité des études conduisent à une diminution du poids des testicules ou des épидидymes, l'exposition à l'ADCA conduit à un effet différent en fonction des études : soit une absence d'effet, soit une augmentation ou une diminution, la direction de l'effet ne semblant pas être liée à la dose. Les doses les plus faibles auxquelles un effet est observé sont légèrement supérieures à 30 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (31,25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une diminution du poids de l'épидидyme (Toth *et al.*, 1992) ; 33,78 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une diminution du poids absolu des testicules et des épидидymes (Arem El *et al.*, 2017) et 40,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une augmentation du poids absolu et relatif des testicules (DeAngelo *et al.*, 1996)).

6.1.5.1.2.2.3 Altérations histologiques et caractéristiques du sperme

Dans le cas d'études ayant mis en place des doses d'ADCA croissantes, les auteurs ont pu noter des relations dose-effet. Les effets de l'ADCA obtenus sur les paramètres morphologiques et la mobilité des spermatozoïdes dans la publication de Linder *et al.* (1997a) sont d'intensité variable en fonction de la dose et du temps après la première exposition. Les auteurs rapportent en effet des modifications des paramètres reproducteurs pour tous les groupes exposés sauf aux doses les plus faibles (18 et 54 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Pour les doses supérieures ou égales à 160 mg.kg⁻¹.j⁻¹, il est noté une diminution du pourcentage de spermatozoïdes motiles (d'autant plus précoce que la dose est forte) et des difformités de la tête de spermatozoïdes suggérant des anomalies de la spermiation (libération des spermatozoïdes différenciés dans la lumière du tube) et des acrosomes dans les spermatides pour les doses supérieures ou égales à 480 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Bath *et al.* (1991) ont mis en évidence des altérations histologiques après exposition à l'ADCA à une dose de 1 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹ caractérisées par une atrophie testiculaire moyenne à sévère. Cette atrophie au niveau des tubes séminifères était associée chez certains rats traités par l'ADCA à un nombre très faible de spermatocytes et l'absence de spermatozoïdes matures. La formation de cellules géantes multinuclées et de cellules de Sertoli élargies a été également rapporté par les auteurs.

Une dégénération testiculaire de l'épithélium germinal a été observée chez les rats traités avec une dose d'ADCA de 500 ou 2 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Katz *et al.*, 1981). Pour la dose de 2 000 mg.kg⁻¹.j⁻¹, les auteurs ont relevé chez tous les rats mâles une absence de spermatogénèse et la présence de cellules syncytiales dans l'épithélium germinal associée à une absence de spermatozoïdes dans les canaux de l'épидидyme. Des altérations histologiques (dégénérescence, cellules syncytiales, vacuolisation des cellules de Leydig) ont également été observées dans l'épithélium germinal de tous les chiens mâles exposés à l'ADCA. Les auteurs considèrent que ces effets étaient dépendants de la dose administrée.

Les autres études réalisées avec des doses d'ADCA inférieures à celles mentionnées précédemment montrent également des altérations histologiques. C'est le cas de l'étude menée par Cicmanec *et al.* (1991) qui ont observé des changements histologiques au niveau

testiculaire, caractérisés par la présence de cellules syncytiales géantes et une dégénérescence de l'épithélium germinal, chez la quasi-totalité des mâles traités par l'ADCA à des doses de 12,5 ; 39,5 ou 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹, avec des lésions plus sévères chez les animaux traités avec les doses moyenne et forte. L'étude de Arem El *et al.* (2017) montre également des altérations histologiques sévères, telles que la dégénérescence des tubes séminifères, une déplétion en cellules germinales, une dilatation et une congestion des vaisseaux sanguins interstitiels après des doses d'ADCA de 33,78 ou de 131,24 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les auteurs rapportent que les effets observés sont plus importants à la dose la plus élevée. Toth *et al.* (1992) ont mis en évidence une inhibition de la spermiation dans l'épididyme à la dose de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le nombre de spermatozoïdes au niveau de l'épididyme est diminué pour les doses supérieures ou égales à 62,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹, ainsi que la morphologie des spermatozoïdes et leur mobilité. Seule une étude n'a pas mis en évidence d'altération histologique. Il s'agit de l'étude de Mather *et al.* (1990) qui n'a pas mis en évidence d'altération histologique chez les rats exposés à 4, 35 ou 350 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 90 jours.

Des altérations histologiques caractérisées notamment par une dégénérescence de l'épithélium germinal, la présence de cellules syncytiales géantes, une diminution voire une absence totale du nombre de spermatozoïdes et une modification de leur morphologie (telle que difformités de la tête) suggérant des anomalies de la spermiation, sont observées suite à une exposition à l'ADCA. La dose la plus faible à laquelle un effet est observé (altération histologique) est la dose de 12,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ administrée pendant 90 jours à des chiens (Cicmanec *et al.*, 1991).

6.1.5.1.2.2.4 Effets hormonaux

Deux études ont mesuré les taux plasmatiques de testostérone après exposition à l'ADCA (Linder *et al.*, 1997a ; Arem El *et al.*, 2017). Linder *et al.* (1997a) ne mettent pas en évidence de différence significative entre les valeurs obtenues chez les animaux exposés à celles des animaux témoins, pour les deux études, celle à dose unique (1 500 ou 3 000 mg.kg⁻¹) et celle à dose répétée (18, 54, 160, 480 ou 1 440 mg.kg⁻¹.j⁻¹). À l'inverse, Arem El *et al.* (2017) ont rapporté une diminution de la teneur plasmatique en testostérone chez les rats traités à une dose de 33,78 ou 131,24 mg.kg⁻¹.j⁻¹ alors que ces doses sont inférieures à celles administrées par Linder *et al.* (1997a). Cette différence dans les effets observés peut être due à un temps d'exposition plus long dans le cas de l'étude de d'Arem El *et al.* (2017) que dans celle de Linder *et al.* (respectivement deux mois *versus* deux semaines). La valeur la plus faible à laquelle un effet hormonal est décrit après une exposition à l'ADCA est la dose de 33,78 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (LOAEL) administrée pendant deux mois à des rats (Arem El *et al.*, 2017).

6.1.5.1.2.2.5 Conclusion

L'analyse de ces publications indique que la fertilité masculine est particulièrement sensible à l'ADCA, avec les premiers effets observés (dégénérescence de l'épithélium germinal) dès la dose de 12,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ dans l'étude de Cicmanec *et al.* (1991). Les effets les plus faibles de l'ADCA sur la fertilité masculine sont observés pour la dose de 12,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et l'absence d'effet est observée pour une dose de 4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Mather *et al.*, 1990).

6.1.5.1.3 Acide trichloroacétique

6.1.5.1.3.1 Fertilité féminine

Aucune étude chez des animaux sur les effets de l'ATCA sur la fertilité féminine n'a été publiée.

6.1.5.1.3.2 Fertilité masculine

6.1.5.1.3.2.1 Protocoles expérimentaux

Concernant la fertilité masculine, trois études chez l'animal ont été publiées :

- Mather *et al.* (1990) ont étudié les effets d'une administration d'ATCA neutralisé par eau de boisson chez des rats mâles Sprague-Dawley (10 animaux par groupe) à des doses de 4 ; 136,5 ou 355 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 90 jours ;
- Bhat *et al.* (1991) ont étudié l'effet de l'ATCA neutralisé *via* l'eau de boisson chez des rats mâles Sprague-Dawley rats (cinq animaux par groupe) exposés à une dose de 825 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 90 jours ;
- une étude histologique a été réalisée par DeAngelo *et al.* (2008) chez des souris mâles B6C3F1 (27 à 30 animaux par groupe) ayant reçu de l'ATCA neutralisé par eau de boisson à une dose de 8, 68 ou 602 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 60 semaines.

6.1.5.1.3.2.2 Poids des testicules et des épидидymes

Pour les paramètres de poids des testicules et des épидидymes, les résultats des publications de Mather *et al.* (1990) et Bhat *et al.* (1991) indiquent une absence d'effet de l'ATCA sur ces paramètres, quelle que soit la dose administrée. L'étude de DeAngelo *et al.* (2008) ne donne pas d'information sur ces paramètres.

6.1.5.1.3.2.3 Altérations histologiques

Deux études n'ont pas mis en évidence d'altération histologique des testicules à la suite d'une exposition à l'ATCA (Mather *et al.*, 1990 ; Bhat *et al.*, 1991). DeAngelo *et al.* (2008) ont observé une dégénérescence au niveau des tubes séminifères, avec une tendance significative liée à la dose pour les doses moyennes (68 mg.kg⁻¹.j⁻¹) et fortes (602 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Les différences de résultats entre ces études peuvent être due à une durée d'exposition plus longue dans l'étude de DeAngelo *et al.* que dans celles pré-citées (60 semaines *versus* 90 jours).

6.1.5.1.3.2.4 Conclusion

L'analyse des résultats de ces trois publications suggèrent donc que l'administration d'ATCA induit des effets sur la fertilité masculine chez la souris dans le cas d'une très longue exposition (supérieure à 12 mois). La dose la plus faible à laquelle sont observés des effets de l'ATCA sur la fertilité masculine est de 68 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'absence d'effet est observé à 8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sur la base des résultats de l'étude histologique de DeAngelo *et al.* (2008) effectuée chez des souris exposées pendant 60 semaines.

6.1.5.1.4 Acide monobromoacétique

6.1.5.1.4.1 Fertilité féminine

Aucune étude chez des animaux sur les effets de l'AMBA sur la fertilité féminine n'a été publiée.

6.1.5.1.4.2 Fertilité masculine

Concernant la fertilité masculine, une seule publication rapporte des effets reprotoxiques de l'AMBA chez les mâles (Linder, 1994a). Linder *et al.* ont étudié les effets de AMBA neutralisé chez des rats Sprague-Dawley (huit animaux par groupe) à une dose unique de 100 mg.kg⁻¹.j⁻¹

¹ ou une dose de 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ administrée quotidiennement pendant 14 jours. Les auteurs n'ont pas noté de diminution du poids des différents organes et structures de l'appareil reproducteur (testicules, épидидymes, vésicules séminales, prostate ventrale) ni de lésion histologique au niveau des testicules et des épидидymes et ni de modification de quantité ou qualité du sperme (comptage au niveau de l'épididyme, morphologie et motilité des spermatozoïdes. De plus, Linder *et al.* (1994a) n'ont pas mis en évidence de changement du taux plasmatique de testostérone après exposition, quelle que soit la posologie de traitement. Linder *et al.* (1994a) concluent de leurs études qu'une exposition subchronique à l'AMBA à une dose de 25 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez des rats exposés pendant 2 semaines n'altère pas la fonction reproductive des mâles.

6.1.5.1.5 Acide dibromoacétique

6.1.5.1.5.1 Fertilité féminine

6.1.5.1.5.1.1 Protocoles expérimentaux

Trois publications mentionnent les effets de l'ADBA sur la fertilité féminine :

- Balchak *et al.* (2000) ont étudié l'effet d'une administration d'ADBA neutralisé par gavage pendant 14 jours d'une dose de 10, 30, 90 ou 270 mg.kg⁻¹.j⁻¹ à des rattes Sprague-Dawley (8-11 animaux par groupe) ;
- Christian *et al.* (2002) ont exposé des rattes Sprague-Dawley par eau de boisson pendant 70 jours à une dose de 6 ; 28,1 ou 69,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ;
- le rapport du NTP (2007a) mentionne les observations relevées sur des rats F344/N et des souris B6C3F1 ayant reçu de l'ADBA neutralisé pendant deux semaines (cinq animaux par groupe) ou trois mois (10 animaux par groupe) par eau de boisson. Les doses variaient en fonction de la durée de l'exposition (deux semaines ou trois mois) et en fonction de l'espèce (rat ou souris). Dans le cas de l'étude trois mois, qui est celle pour laquelle le plus de données sont disponibles sur la reprotoxicité de l'ADBA dans ce rapport du NTP, les doses administrées chez les rats étaient de 12, 23, 48, 93 et 181 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le nombre d'animaux étaient respectivement de cinq animaux par groupe pour l'étude à deux semaines et de 10 animaux pour l'étude à trois mois.

6.1.5.1.5.1.2 Fertilité féminine

Balchak *et al.* (2000) ont noté une différence du cycle œstral pour les doses égales ou supérieures à 90 mg.kg⁻¹.j⁻¹, avec une augmentation du nombre de cycles anormaux pour la dose de 90 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant la durée de l'exposition, altération qui disparaît le cycle qui suit la fin de l'administration d'ADBA. A l'inverse, la dose de 270 mg.kg⁻¹.j⁻¹ induit une perturbation de la cyclicité pendant ces deux périodes.

Christian *et al.* (2002) n'ont pas mis en évidence d'effets de l'ADBA sur le cycle œstral, l'accouplement et la fertilité, y compris pour la dose la plus forte de 69,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹. De même, les auteurs ne montrent pas de modification du poids absolu et relatif des ovaires et de l'utérus ni d'altération histologique des ovaires.

Les auteurs du rapport du NTP ont observé, après une exposition de trois mois, un allongement du cycle œstral pour la dose la plus élevée de 181 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez le rat sans retrouver cet effet chez la souris (NTP, 2007a).

La dose la plus faible à laquelle des effets de l'ADBA sur la fertilité féminine sont observés est de 90 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sur la base des résultats de l'étude de Balchak *et al.* (2000) effectuée chez des souris exposées pendant deux semaines.

6.1.5.1.5.2 Fertilité masculine

6.1.5.1.5.2.1 Protocoles expérimentaux

Quatorze études provenant de sept publications et un rapport du NTP ont rapporté les effets de l'ADBA sur la fertilité masculine :

- Linder *et al.* (1994a) ont montré les effets de l'ADBA neutralisé chez des rats mâles Sprague-Dawley (huit animaux par groupe) ayant reçu par gavage une seule dose d'ADBA de 1 250 mg.kg⁻¹. Linder *et al.* ont également étudié les effets de l'ADBA chez des rats mâles Sprague-Dawley (8 animaux par groupe) ayant reçu quotidiennement une dose d'ADBA de 10, 30, 90 ou 270 mg.kg⁻¹ pendant 14 jours (Linder *et al.*, 1994b) ;
- la publication de Linder *et al.* (1995) comprend deux études. Dans la première, les auteurs ont administré de l'ADBA neutralisé à une dose de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 42 jours à des rats Sprague-Dawley (10 rats par groupe et par dose). Dans la seconde, l'ADBA était administré à une dose de 2, 10 ou 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 79 jours. Les protocoles de ces deux études ont été repris en 1997 afin d'affiner leurs observations sur la qualité du sperme (Linder *et al.*, 1997b) ;
- Tsuchiya *et al.* (2000) ont administré l'ADBA neutralisé par gavage à des rats mâles Sprague-Dawley (6 animaux par groupe) pendant deux ou quatre semaines à une dose quotidienne de 5, 50 ou 250 mg.kg⁻¹ ;
- Christian *et al.* (2002) ont exposé à l'ADBA neutralisé des rats mâles Sprague-Dawley par eau de boisson pendant 92 jours à une dose de 4,4 ; 22,4 ou 52,4 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ;
- Kaydos *et al.* (2004) ont administré l'ADBA neutralisé par gavage à des rats mâles Sprague-Dawley (8 animaux par groupe) pendant 14 jours à une dose de 2,5 ou 10 mg.kg⁻¹ dans une première étude et à 2 ou 4 mg.kg⁻¹ dans une seconde étude d'évaluation de la fertilité après insémination ;
- Carr *et al.* (2011) ont administré par gavage une dose de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant quatre jours à des rats mâles Sprague-Dawley (trois à quatre animaux par groupe) ;
- dans le cadre du NTP (2007a) de l'ADBA est administré à des rats F344/N et des souris B6C3F1 par eau de boisson. Les doses variaient en fonction de la durée de l'exposition (deux semaines ou trois mois) et en fonction de l'espèce (rat ou souris). Dans le cas des études trois mois, les doses administrées chez les rats étaient de 10, 20, 40, 90 et 166 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le nombre d'animaux étaient respectivement de cinq animaux par groupe pour l'étude à deux semaines et de 10 animaux pour l'étude à trois mois.

6.1.5.1.5.2.2 Poids des testicules et des épидидymes

Linder *et al.* (1994a) ont rapporté des modifications provisoires dans le poids absolu des testicules, des épидидymes et de la prostate après une exposition unique à 1250 mg.kg⁻¹ d'ADBA. Une augmentation du poids de la prostate est observée deux jours après l'exposition, une diminution du poids des épидидymes est observée deux et 28 jours après l'exposition et une diminution du poids des testicules est observée 28 jours après l'exposition. Par ailleurs, aucune modification de poids des vésicules séminales n'est observée. Dans une étude réalisée avec des doses répétées et plus faibles, les auteurs indiquent une modification du

poids absolu des testicules et des épидидymes pour la dose la plus élevée de 270 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Linder *et al.*, 1994a). Cette diminution est également observée dans le cas de l'administration d'une dose de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ après 42 jours d'exposition (Linder *et al.*, 1995). Tsuchiya *et al.* (2000) rapportent également une diminution du poids absolu des épидидymes après une administration d'ADBA de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant deux semaines. Cet effet n'est pas retrouvé chez les rats ayant reçu la même dose pendant quatre semaines ni chez ceux ayant reçu une dose quotidienne de 5 ou 50 mg.kg⁻¹ pendant deux ou quatre semaines.

Le NTP (2007a) a observé chez le rat une diminution du poids testiculaire pour des doses de 67, 134 et 270 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant deux semaines. Une exposition à la dose de 166 mg.kg⁻¹ par jour pendant de trois mois conduit à une diminution du poids des testicules. Les études effectuées par Kaydos *et al.* (2004) à des doses plus faibles de 2, 5 et 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ne montrent pas de différence dans les poids des testicules et épидидymes après exposition à l'ADBA. Dans l'étude de Christian *et al.* (2002), les poids des testicules, des épидидymes, des vésicules séminales et de la prostate ne sont pas différents entre les différents groupes de rats témoins et exposés, y compris pour la dose la plus forte de 69,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

La dose la plus faible à laquelle un effet sur le poids des testicules ou des épидидymes est observée est la dose de 67 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez des rats exposés pendant deux semaines sur la base des résultats issus du rapport du NTP (2007a).

6.1.5.1.5.2.3 Altérations histologiques et caractéristiques du sperme

Linder *et al.* (1994a) ont mis en évidence qu'une exposition unique à dose forte d'ADBA (1250 mg.kg⁻¹) induit à deux et 14 jours post-exposition des changements histologiques et une rétention des spermatozoïdes dans les tubes séminifères. Des structures ressemblant à des corps résiduels sont également observées 14 jours après l'exposition. Des anomalies des spermatozoïdes sont observées, avec des changements morphologiques de la tête et des dégénération des flagelles. Bien que moins sévères, des altérations restent observables à 28 jours après l'exposition.

Une baisse drastique du nombre de spermatozoïdes motiles, de la motilité progressive et de la linéarité est observée pour la dose de 270 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Linder, 1994b). Une diminution du sperme au niveau caudal de l'épididyme est observée pour des doses de 90 et 270 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et dès la dose de 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹ au niveau de la tête de l'épididyme. Les auteurs concluent de leurs observations que l'ADBA apparaît comme un toxique pour la fertilité masculine plus puissant que son analogue l'ADCA.

Linder *et al.* (1995) ont montré que les premiers effets de l'ADBA étaient des altérations de la morphologie du sperme, avec une dégénérescence de la queue, une malformation de la tête ou les deux après exposition à une dose de 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'exposition à 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ induit des changements modérés de la morphologie du sperme et de sa motilité, ainsi qu'une diminution modérée du nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme. Les auteurs ne notent pas d'effet de l'ADBA sur la qualité du sperme après administration de 2 ou de 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

L'étude des effets de l'ADBA sur la fertilité des mâles après accouplement avec une dose de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ montre que le nombre de mâles fertiles, la taille des portées ou le poids des fœtus ne sont pas modifiés par l'exposition (Linder *et al.*, 1995). Les auteurs notent cependant des accouplements moins nombreux au fur et à mesure du temps d'exposition. L'évaluation de la fertilité après insémination artificielle montre un effet sur le nombre de portées après 16 et 31 jours d'exposition à 250 mg.kg⁻¹.j⁻¹ mais pas à neuf jours d'exposition. L'administration de 2, 10 ou de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ne montre pas de différence par rapport aux animaux témoins. Les mâles restent fertiles. Cette étude montre que le nombre et la gravité des effets induits

par l'ADBA augmente avec la dose et la durée d'exposition. Une autre étude dose-réponse a été effectuée par le NTP (2007a) dans laquelle les auteurs du rapport ont noté des altérations histologiques caractéristiques d'un retard de spermiation associé à la présence de corps résiduels après une exposition de deux semaines à partir de $67 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez le rat. Ces effets sont également observés avec la dose de $270 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, mais à une fréquence plus importante. Une atrophie testiculaire est également rapportée par les auteurs pour une dose de $166 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant trois mois. La dose la plus faible à laquelle les auteurs observent des effets est la dose de $40 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (rétention de spermatides).

La dose de $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'ADBA induit à la fin d'une exposition de 79 jours une rétention modérée des spermatides chez trois animaux (Linder *et al.*, 1997b). En revanche, les auteurs ne notent aucun changement histologique dans les testicules et les épидидymes de rats ayant reçu une dose de $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 31 ou 79 jours. Tsuchiya *et al.* (2000) ont montré que la motilité, la morphologie et le nombre de spermatozoïdes n'étaient modifiés que pour la dose de $250 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. L'étude de Christian *et al.* (2002) a mis en évidence des effets de l'ADBA sur la qualité du sperme des rats exposés à une dose de 22,4 ou 52,4 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, avec une rétention des spermatides dans les tubules séminifères, accompagnés de changements au niveau des tubules de l'épididyme. Une augmentation du nombre de corps résiduels est également observée dans les tubes séminifères chez les rats exposés à ces doses.

L'étude de Carr *et al.* (2011) effectuée à la dose de 250 mg.kg^{-1} par jour a mis en évidence quelques modifications histologiques des testicules, caractérisées par une rétention des spermatides dans les tubes séminifères avec la présence de quelques corps résiduels dilatés mais les auteurs n'observent ces changements histologiques que le premier jour de l'administration). L'étude d'insémination artificielle de Kaydos *et al.* (2004) montre que la fertilité est diminuée pour les animaux exposés à $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

La dose la plus faible de l'ADBA à laquelle des effets sur la fertilité masculine sont observés est de $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et l'absence d'effet est observé à $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sur la base des résultats de l'étude de Kaydos *et al.* (2004) effectuée chez des rats mâles Sprague-Dawley exposés pendant 14 jours.

6.1.5.1.5.2.4 Effets hormonaux

Linder *et al.* (1994a) ont montré une diminution transitoire de la teneur en testostérone dans le sérum deux jours après une exposition unique à 1250 mg.kg^{-1} d'ADBA, avec un retour à des valeurs similaires à celles du groupe témoin 14 jours après l'exposition. Aucun changement de teneur sérique de testostérone n'est observé lors d'une exposition à l'ADBA de 10, 30, 90 ou $270 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pendant 14 jours (Linder *et al.*, 1994b) ni dans l'étude de Linder *et al.* (1995). De même, Kaydos *et al.* (2004) ne mettent pas en évidence de changement dans la teneur en testostérone dans le sérum des animaux exposés à 2, 5 ou $10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

6.1.5.1.5.2.5 Conclusion

D'après l'étude de Kaydos *et al.* (2004) effectuée chez des rats mâles Sprague-Dawley après 14 jours d'exposition à l'ADBA, la dose sans effet observé est de $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et la dose la plus faible à laquelle des effets sur la fertilité masculine sont observés est de $4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

6.1.5.1.6 Acide tribromoacétique

Aucune étude n'a été publiée sur les effets de l'ATBA sur la fertilité féminine et masculine.

6.1.5.1.7 Acide bromochloroacétique

6.1.5.1.7.1 Fertilité féminine

Comme pour les effets chroniques et de cancérogénicité, seul le rapport du NTP (2009) mentionne deux études réalisées chez la souris et le rat après trois mois d'exposition pour investiguer les potentiels effets d'une administration par eau de boisson de l'ABCA neutralisé sur la fertilité féminine. Les doses quotidiennes sont de 5, 10, 20, 40 ou 85 mg.kg⁻¹ chez le rat F344/N et de 8, 17, 35, 70 ou 140 mg.kg⁻¹ chez la souris B6C3F1 (10 animaux/ dose et par sexe pour les deux espèces).

Les auteurs de ce rapport indiquent l'absence de changement du nombre de femelles avec un cycle régulier. De même, ils ne notent pas de changement du cycle œstral, de la durée totale du cycle, ni de la répartition des différentes phases (NTP, 2009).

6.1.5.1.7.2 Fertilité masculine

6.1.5.1.7.2.1 *Protocoles expérimentaux*

10 études provenant de quatre publications et d'un rapport du NTP ont rapporté les effets de l'ABCA sur la fertilité masculine :

- Toth *et al.* (1992) ont mesuré les effets reprotoxiques de l'ABCA neutralisé chez des rats mâles Long-Evans après administration par gavage de 31,25 ; 62,5 ou 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pendant 10 semaines.
- Klinefelter *et al.* (2002) ont étudié les effets d'ABCA neutralisé chez des rats mâles Sprague-Dawley (12 animaux par groupe) dans deux études : après administration quotidienne par gavage de 24, 72 ou 216 mg.kg⁻¹ ou de 8, 24 ou 72 mg.kg⁻¹ pendant 14 jours dans le cas d'évaluation de la fertilité après insémination.
- Kaydos *et al.* (2004) ont administré l'ABCA neutralisé par gavage à des rats mâles Sprague-Dawley pendant 14 jours à une dose de 1,6 ; 4 ou 8 mg.kg⁻¹.j⁻¹ dans le cas d'une première étude et à 1,6 ou 3,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ dans une seconde étude d'évaluation de la fertilité après insémination.
- La publication de Tully *et al.* (2005) rapporte les effets de l'ABCA neutralisé dans une première étude effectuée chez des souris C57B6/N juvéniles (12 à 13 animaux par groupe) ayant reçu une dose de 8, 24, 72, 216 ou 648 mg.kg⁻¹ administrée quotidiennement par gavage pendant 14 jours entre le 8^{ème} et 21^{ème} jour post-natal et dans une deuxième étude chez des souris C57B6/N adultes (12 animaux par groupe) ayant reçu une dose de 8, 24, 72 ou 216 mg.kg⁻¹ administrée quotidiennement par gavage pendant 14 jours. Ces études sont complétées par une étude d'évaluation de la fertilité après insémination (sept animaux par groupe).
- Dans le rapport NTP (2009), les effets potentiels d'une administration de trois mois par eau de boisson de l'ABCA neutralisé sur la fertilité masculine ont été investigués chez le rat F344/N. Les doses étaient de 10, 20, 40 ou 75 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez le rat F344/N et de 8, 16, 32, 65 ou 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez la souris B6C3F1 (10 animaux/dose pour les deux espèces).

6.1.5.1.7.2.2 *Poids des testicules et des épидидymes*

Aucune des études identifiées n'a mis en évidence d'effet de l'ABCA sur le poids des organes reproducteurs mâles. Dans les études de Klinefelter *et al.* (2002) et de Tully *et al.* (2005),

aucune différence dans le poids des testicules, des épидидymes et des vésicules séminales n'a été observée après exposition à l'ABCA. Les études effectuées à des doses plus faibles (2, 5 et 10 mg.kg⁻¹.j⁻¹) ne montrent pas non plus de différence (Kaydos *et al.*, 2004 ; NTP, 2009).

6.1.5.1.7.2.3 Altérations histologiques et caractéristiques du sperme

Quatre publications rapportent des effets de l'ABCA sur les caractéristiques du sperme chez les animaux.

Le rapport du NTP indique une absence d'altération de l'épithélium germinal (NTP, 2009). Ce résultat est cohérent avec celui de Tully *et al.* (2005) qui indiquent que l'épithélium germinal semble intact, même si des anomalies des spermatozoïdes au niveau des tubules séminifères ont été identifiées. Des altérations de la morphologie du sperme ont été observées par Klinefelter *et al.* (2002) pour la dose d'ABCA la plus forte étudiée par les auteurs (216 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Certains paramètres sont modifiés dès la dose de 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹: défaut de la queue et pourcentage de spermatozoïdes retenus dans les tubules. Par ailleurs, les auteurs relèvent la présence de corps résiduels anormaux dans les tubes séminifères touchés dès la dose de 24 mg.kg⁻¹, mais sans apporter de valeurs quantitatives. Ces auteurs ont également observé des changements de la qualité du sperme avec une diminution significative des paramètres de motilité, de vélocité et de linéarité des spermatozoïdes aux doses d'ABCA de 72 ou 216 mg.kg⁻¹ (Klinefelter *et al.*, 2002). Les résultats de la publication de Tully *et al.* (2005) indiquent que les spermatozoïdes sont altérés par une exposition à l'ABCA. Les auteurs notent une rétention des spermatozoïdes et la présence de corps atypiques résiduels chez les animaux adultes exposés à la dose de 72 ou de 216 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Ces effets ne sont pas observés dans les études effectuées par le NTP, qui indique une absence de changement de la morphologie des spermatozoïdes et de la motilité des spermatozoïdes (NTP, 2009). Cette discordance de résultats ne s'explique pas par des doses ou des durées d'exposition qui seraient moindres dans les études du NTP.

Plusieurs auteurs ont évalué le taux de fertilité après insémination de sperme provenant d'animaux exposés à l'ABCA (Klinefelter *et al.*, 2002; Kaydos *et al.*, 2004). Klinefelter *et al.* ont mesuré ce taux de fertilité dans trois études après administration quotidienne de 8, 24 ou 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'ABCA. Les auteurs ont mis en évidence que certains paramètres de motilité, tels que la motilité progressive, étaient modifiés dès la dose de 8 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les spermatozoïdes ont un taux de fertilité de 33 %, 44 % et de 37 % respectivement après une administration de 8, 24 ou 72 mg.kg⁻¹.j⁻¹ comparé au taux de 77 % dans le groupe témoin. Les résultats de l'étude de Kaydos *et al.* (2004) confirment ceux obtenus par Klinefelter *et al.* et indiquent qu'une diminution du taux de fertilité est significative après une exposition dès 1,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (taux de fertilité approximatif de 30 % chez les mâles exposés à mg.kg⁻¹.j⁻¹ et de 40 % chez ceux exposés à 3,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ versus 65 % chez les témoins).

Tully *et al.* (2005) ont mis en place une étude d'accouplement afin d'évaluer les performances de reproduction des mâles exposés à l'ABCA. Les résultats indiquent que l'exposition n'affecte pas la libido des mâles. Cependant, les doses les plus fortes, i.e. 72 et 216 mg.kg⁻¹.j⁻¹, réduisent le nombre de portées et de descendance. Toth *et al.* (1992) ont noté que le nombre d'implants viables après accouplement de rats mâles exposés avec des femelles non exposées était diminué à la dose la plus élevée de 125 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

En résumé, l'analyse des résultats des travaux sur les effets de l'ABCA met en évidence des effets sur le taux de fertilité qui serait altéré pour une dose de 1,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez des rats exposés pendant 2 semaines (Kaydos, 2004).

6.1.5.1.7.2.4 Effets hormonaux

Des diminutions dose-dépendantes des niveaux sériques en LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone folliculo-stimulante)¹⁸ et prolactine ont été observées par Klinefelter *et al.* (2002), mais seule la diminution pour le LH est significative pour les doses de 72 ou 216 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Kaydos *et al.* (2004) ne mettent pas en évidence de changement du taux de testostérone dans le sérum d'animaux exposés à 1,6 ; 4 ou 8 mg.kg⁻¹.j⁻¹, doses inférieures à celles étudiées par Klinefelter *et al.*

6.1.5.1.7.2.5 Conclusion

La dose la plus faible à laquelle est observé un effet sur la fertilité masculine (diminution du taux de fertilité mesuré par insémination *in utero*) est de 1,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez des rats exposés pendant 2 semaines (Kaydos *et al.*, 2004).

6.1.5.1.8 Acide bromodichloroacétique

Aucune étude n'a été publiée sur les effets de l'ABDCA sur la fertilité féminine ou masculine. Les données disponibles sont celles réalisées par le NTP (2015). Le NTP a étudié les effets d'une administration l'ABDCA par eau de boisson pendant deux ans chez des souris B6C3F1 et des rats F344/NTac à raison de 23, 52 ou 108 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris mâles, 17, 34 ou 68 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les souris femelles, 11, 21 ou 43 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats mâles et 13, 28 ou 57 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les rats femelles. Aucune altération histologique chez les femelles quelle que soit l'espèce n'est observée. Chez les mâles, le NTP note des effets testiculaires et épидидymaires seulement chez les souris. Ces lésions se traduisent par une atrophie testiculaire pour une dose égale ou supérieure à 52 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Au niveau de l'épididyme, une atrophie testiculaire, une hypospermie et une dégénérescence de l'épithélium germinale sont rapportées à partir de la dose de 52 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

6.1.5.1.9 Acide dibromochloroacétique

Aucune étude n'a été publiée sur les effets de l'ADBCA sur la fertilité féminine ou masculine.

6.1.5.2 Effets sur le développement embryo-foetal

6.1.5.2.1 Acide monochloroacétique

Seule une étude rapporte les effets de l'AMCA sur le développement chez le rat Sprague-Dawley après l'administration *via* l'eau de boisson à une dose de 193 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez des femelles gravides (55 mères dans le groupe témoin et 10 dans le groupe exposé avec l'AMCA) entre 1 et 22 jours de gestation (Johnson *et al.*, 1998). Les auteurs ont recherché d'éventuelles anomalies morphologiques sur les fœtus et les placentas et ont analysé tous les organes abdominaux à la recherche d'anomalies congénitales. Les auteurs se sont particulièrement focalisés sur les malformations cardio-vasculaires, notamment au niveau du septum atrial, des vaisseaux aortiques et pulmonaires, des valves semi-lunaires et atrioventriculaires et du septum ventriculaire, chez les fœtus à 22 jours de gestation (605 fœtus dans le groupe témoin

¹⁸ L'hormone lutéinisante (LH) et la FSH (hormone folliculo-stimulante) stimulent la production de testostérone chez l'homme.

et 132 dans le groupe traité avec l'AMCA). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence dans le taux de malformations pour le groupe traité avec l'AMCA par rapport au groupe témoin (4,55 % vs 2,15 %, NS). Dans leur revue sur la toxicité des produits de désinfection, Graves *et al.* (2001) proposent à partir de la publication de Johnson *et al.*, un NOAEL de $193 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les effets développementaux de l'AMCA, cette dose n'induisant pas d'effet tératogène cardiaque chez des rats exposés *in utero*.

Il est à noter que des résultats obtenus par Smith *et al.* indiqués dans la revue de Santé Canada (2008) ne sont pas pris en compte dans ce rapport, car ils ne sont rapportés que dans un abstract et non finalisés par une publication (Smith *et al.*, 1990).

6.1.5.2.2 Acide dichloroacétique

6.1.5.2.2.1 Protocoles expérimentaux

Huit études sont à l'origine de quatre publications chez l'animal sur les effets de l'ADCA sur le développement :

- En 1992, Smith *et al.* ont réalisé deux études sur des rattes Long-Evans (20 animaux par groupe) gravides et exposées avec l'ADCA neutralisé par gavage pendant les jours 6 à 15 de la gestation à des doses de 0, 14, 140 ou $400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'étude n°1 ou de 0, 900, 1400, 1900 ou $2400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour l'étude n°2. Les auteurs se sont attachés à décrire les effets de cette exposition chez les mères et les fœtus.
- Epstein *et al.* (1992) ont étudié les effets de l'ADCA neutralisé pendant des périodes spécifiques d'organogénèse (jours de gestation de 6 à 8, de 9 à 11 ou de 12 à 15) sur les malformations cardiaques chez les fœtus après administration par gavage d'une dose de $1\,900 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ à des rattes Long-Evans gravides (nombre de portées par groupe compris entre 7 et 17). Cette première étude a été complétée par la deuxième étude réalisée avec une dose de $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ administrée entre 10 et 13 jours de gestation, la troisième étude réalisée avec une dose de $3\,500 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ administrée entre 9 et 13 jours de gestation et la quatrième étude avec une dose de $1\,900 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ administrée entre 6 et 15 jours de gestation.
- L'étude de Fisher *et al.* (2001) a été réalisée chez des rats Sprague-Dawley. Des femelles (au nombre de 20 par groupe) ont reçu par gavage une dose d'ADCA neutralisé de 300 mg.kg^{-1} par jour entre les jours 6 et 15 de la gestation.
- Warren *et al.* (2006) ont examiné les effets de l'ADCA sur les malformations oculaires chez des rats Sprague-Dawley après administration par gavage à des femelles gravides (groupes de 19 à 20 animaux) d'une dose de $300 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ entre les jours 6 et 15 de la gestation.

6.1.5.2.2.2 Effets chez les mères

Concernant les effets de l'ADCA sur les mères, les résultats diffèrent en fonction des études, des doses administrées et de la fenêtre temporelle d'administration. Un des effets mesurés par les auteurs est la létalité maternelle après exposition à l'ADCA. L'étude de Smith *et al.* (1992) a mis en évidence une létalité maternelle seulement dans l'étude réalisée aux fortes doses et ce à partir d'une dose de $1\,900 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, avec une augmentation de l'effet dépendante de la dose. L'étude réalisée avec des doses plus faibles (14, 140 ou $400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), ne conduit à aucune létalité maternelle. L'étude d'Epstein *et al.* (1992) chez des rattes Long-Evans gravides n'a pas rapporté de létalité maternelle de l'ADCA, pour des doses de $1\,900$ et $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, doses similaires à celles de l'étude de Smith *et al.* (1992).

L'étude de Warren *et al.* (2006) réalisée chez des rattes Sprague-Dawley après administration d'une dose de $300 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ entre les jours 6 et 15 de la gestation ne montre pas de différence de poids corporel entre le groupe exposé et le groupe témoin. Smith *et al.* (1992) a montré une diminution du poids corporel des animaux pendant la gestation à toutes les doses exceptées celle de $14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. L'étude de Fisher *et al.* (2001) chez des rats Sprague-Dawley avec une dose de $300 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ entre les jours 6 et 15 de la gestation a également montré une diminution du poids des mères par rapport au groupe témoin.

La dose la plus faible d'ADCA à laquelle des effets chez les mères (poids corporel) sont observés est de $140 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et l'absence d'effet est observée à $14 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sur la base des résultats de l'étude de Smith *et al.* (1992) effectuée chez des rattes Long-Evans exposées pendant les jours 6 à 15 de la gestation.

Les effets de l'ADCA sur le nombre d'implantations, de résorptions précoces et de fœtus par portée ont été étudiés par différents auteurs. Smith *et al.* (1992) ont mis en évidence des relations dose-réponse pour ce qui concerne le nombre de fœtus viables par portée et la perte post-implantatoire. En effet, une diminution du nombre de fœtus viables par portée est observée pour la dose la plus forte de $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Une augmentation de la perte post-implantatoire dès la dose de $900 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ par rapport au groupe témoin correspondant, la gravité de l'effet augmentant avec la dose entre 900 et $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Le nombre d'implantations par portée est également diminué pour la dose de $400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ dans l'étude 1 effectuée avec des faibles doses. À la différence des résultats obtenus par Smith *et al.*, les résultats des études d'Epstein *et al.* (1992) ne mettent pas en évidence, pour des doses de $1\,900$ ou $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, de différence significative dans le nombre de fœtus viables par portée entre les groupes exposés et témoins. L'étude de Fisher *et al.* (2001) indique que le nombre d'implantations, le nombre de résorptions précoces et le nombre de fœtus par portée ne sont pas significativement différents entre les groupes exposés et le groupe témoin. Enfin, Warren *et al.* (2006) ne rapportent pas de données sur la potentielle létalité de la descendance.

6.1.5.2.2.3 Effets sur la descendance

Plusieurs études rapportent des effets sur le poids et/ou la longueur des fœtus. Smith *et al.* (1992) rapportent une diminution du poids et de la longueur crânio-caudale des fœtus dès la dose de $400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et pour toutes les doses supérieures (900 , $1\,400$, $1\,900$ et $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) par rapport au groupe témoin correspondant, mettant en évidence une dose-réponse entre la quantité d'ADCA administrée quotidiennement aux mères et ces deux paramètres. Il est à noter qu'un effet de l'ADCA sur le poids corporel des fœtus n'est pas observé par Epstein *et al.* (1992) malgré des doses administrées ($1\,900$ ou $2\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) similaires à celles de l'étude de Smith *et al.*. Fisher *et al.* (2001) rapportent une diminution du poids fœtal après une exposition à l'ADCA à une dose de $300 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Un effet de l'ADCA sur le poids corporel des fœtus est également observé par Warren *et al.* (2006) après exposition *in utero* d'une dose de $300 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Pour ce qui concerne les malformations, l'étude de Smith *et al.* (1992) a mis en évidence des augmentations doses-dépendantes des malformations des tissus mous dès la dose de $140 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, de malformations cardiovasculaires dès la dose de $400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, au niveau de l'orbite oculaire (tissus mous et squelette) dès la dose de $900 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et urogénitales dès la dose de $1\,400 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. L'anomalie la plus fréquente relevée par les auteurs concerne le système cardio-vasculaire, en particulier la partie supérieure du septum interventriculaire.

Epstein *et al.* (1992) se sont focalisés sur l'observation des malformations cardiaques et ont mis en évidence les anomalies observées chez les fœtus dépendantes de la dose administrée et de la fenêtre temporelle d'exposition. Un effet est ainsi observé après une dose d'ADCA de

1900 mg.kg⁻¹.j⁻¹ administrée entre le 9^{ème} et 11^{ème} jour de gestation ainsi qu'entre le 12 et 15^{ème} jour. Les doses de 2 400 et de 3 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ augmentent le nombre de malformations cardiaques plus faiblement quand l'exposition est effectuée à 10 et 12 jours de la gestation. Les malformations cardiaques observées consistent en une malformation de la partie supérieure du septum interventriculaire et une malformation classique du septum interventriculaire. Fisher *et al.* (2001) ne mettent pas en évidence de différence significative (4,7 % de malformations cardiaques chez les fœtus (14/298) exposés à une dose d'ADCA de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ versus 2,9 % chez les fœtus témoins (8/273). Warren *et al.* (2006) ont examiné les effets de l'ADCA sur les malformations oculaires chez des rats Sprague-Dawley après administration à des femelles de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ entre les jours 6 et 15 de la gestation. La surface du cristallin et du globe oculaire est significativement réduite dans le groupe exposé à l'ADCA par rapport au groupe témoin. Ces effets de l'ADCA sont associés à une diminution de la distance interoculaire. Cependant, les auteurs s'interrogent sur le fait que cette association soit plus une conséquence d'une diminution du poids corporel ou de la taille des fœtus exposés que d'un effet direct.

La dose la plus faible d'ADCA à laquelle des malformations cardiaques sont observés est de 140 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et l'absence d'effet est observée à 14 mg.kg⁻¹.j⁻¹ sur la base des résultats de l'étude de Smith *et al.* (1992) effectuée chez la descendance des rattes Long-Evans exposées des jours 6 à 15 de gestation.

6.1.5.2.3 Acide trichloroacétique

Trois études chez l'animal ont été publiées sur les effets de l'ATCA sur le développement embryo-fœtal :

- Des rats femelles Long-Evans (20 à 26 animaux par groupe) ont été exposées à l'ATCA neutralisé par gavage à une dose de 330, 800, 1 200, or 1 800 mg.kg⁻¹.j⁻¹ à partir du jour 6 de gestation pendant 10 jours (Smith *et al.*, 1989).
- Johnson *et al.* (1998) ont administré de l'ATCA neutralisé à une dose de 291 mg.kg⁻¹.j⁻¹ à des rattes Sprague-Dawley de J1 à J22 de la gestation.
- L'étude de Fisher *et al.* (2001) a été réalisée chez des rats Sprague-Dawley. Des femelles (19 animaux par groupe) ont reçu par gavage une dose d'ATCA neutralisé de 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ entre les jours 6 et 15 de la gestation.

6.1.5.2.3.1 Effets chez les mères

Pour ce qui concerne les effets maternels, peu d'effets ont été rapportés. Smith *et al.* (1998) ne notent pas de toxicité maternelle suite à une exposition à l'ATCA. Cependant, une diminution du poids des mères est mesurée après une exposition de 330 mg.kg⁻¹ par jour. Fisher *et al.* (2001) ont rapporté une diminution du poids de l'utérus chez le groupe traité par l'ATCA à 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ par rapport au groupe témoin. Johnson *et al.* (1998) n'ont pas relevé d'évènement significatif chez les mères exposées par rapport aux mères témoins.

Smith *et al.* (1998) rapportent une augmentation dépendante de la dose du nombre d'implantations par portée à partir de la dose de 800 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le pourcentage de perte préimplantatoire n'est pas modifié par l'exposition. L'étude de Fisher *et al.* (2001) rapporte une absence de différence du nombre d'implantations, du pourcentage de mères avec des résorptions précoces et de la taille des portées entre les groupes exposés et les groupes témoins. Johnson *et al.* (1998) ont mis en évidence une modification du nombre de sites

d'implantations, de résorption et le nombre de fœtus vivants et morts après l'exposition à l'ATCA.

La dose la plus faible d'ATCA à laquelle des effets maternels sont observés est de 291 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Johnson *et al.*, 1998).

6.1.5.2.3.2 Effets sur la descendance

Concernant les effets embryonnaires et fœtaux, l'administration d'ATCA à des mères gestantes induit une augmentation dose-dépendante de la létalité embryonnaire, dès la dose de 800 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Deux études rapportent des effets de l'ATCA sur le poids et la longueur des fœtus. Dans l'étude de Smith *et al.*, ces deux paramètres sont significativement diminués à la fois chez les fœtus mâles et femelles à toutes les doses d'ATCA. Fisher *et al.* (2001) rapportent également une diminution du poids des fœtus après exposition à 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Les auteurs rapportent une augmentation de la fréquence moyenne par portée des malformations des tissus mous, dans tous les groupes exposés à l'ATCA, dès la dose de 330 mg.kg⁻¹ par jour (Smith *et al.*, 1989). Les malformations ont lieu principalement au niveau du système cardio-vasculaire (malformation du septum interventriculaire et lévocardie). La fréquence moyenne varie de 9% de malformation pour la dose la plus faible (330 mg.kg⁻¹.j⁻¹) à 97% pour la dose la plus forte (1800 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Des malformations squelettiques ont également été observées, notamment au niveau de l'orbite oculaire à partir de la dose de 1 200 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Smith *et al.*, 1989). Une augmentation de la fréquence des malformations cardiaques est également observée par Johnson *et al.* (1998), le pourcentage d'anomalies cardiaques chez le groupe témoin est de 2,97 % versus 10,53 % chez le groupe exposé à l'ATCA à 291 mg.kg⁻¹.j⁻¹. En revanche, Fisher *et al.* (2001) n'observent pas de différence dans la fréquence de malformations cardiaques entre le groupe traité par l'ATCA à 300 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et le groupe témoin (respectivement 3,3 % versus 2,9 %).

La dose la plus faible d'ATCA à laquelle de ces malformations cardiaques sont observées est de 291 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (Johnson *et al.*, 1998).

6.1.5.2.4 *Acide monobromoacétique*

Une étude multigénérationnelle mentionne les effets de l'AMBA sur le développement embryon-fœtal chez des cochons (Dalgaard-Mikkelsen *et al.*, 1955). Les auteurs n'ont pas mis en évidence de toxicité sur les cochons femelles ou mâles de la première génération après une exposition d'une dose moyenne de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Pour ce qui concerne les effets de l'AMBA sur la deuxième génération, exposée à une dose au terme de l'étude de 11-47 mg.kg⁻¹.j⁻¹, des effets toxiques ont été observés. Les auteurs rapportent des poids à la naissance plus faibles et une diminution de la survie de la descendance. Cependant, le faible nombre d'animaux par protocole expérimental, l'absence d'animaux témoins pour l'étude de la deuxième génération et la difficulté de calculer les doses pour les animaux de la deuxième génération rend les résultats de cette publication inexploitable pour retenir des valeurs de LOAEL et NOAEL (§ 6.1.2.4).

6.1.5.2.5 *Acide dibromoacétique*

6.1.5.2.5.1 Protocoles expérimentaux

Sept études sont à l'origine de six publications chez l'animal sur les effets de l'ADBA sur le développement embryon-fœtal chez l'animal :

- Des rattes Holtzman (huit animaux par groupe) ont été exposées à l'ADBA neutralisé à une dose de 62,5 ; 125 ; 250 ou 500 mg.kg⁻¹.j⁻¹ à partir du jour 1 au jour 8 de la gestation (Cummings et Hedge 1998).
- Christian *et al.* (2002) ont étudié les effets de l'ADBA sur le développement embryofœtal après avoir exposé des rats Sprague-Dawley à une dose de 6 ; 28,1 ou 69,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ *via* l'eau de boisson pendant 70 jours. Les descendances mâle et femelle F1 ont été exposées pendant la gestation, la lactation et après sevrage directement par l'eau de boisson pendant 71 jours. Les auteurs ont également étudié la descendance F2 (30 animaux par groupe (sexe, dose, génération)). Les générations F1 et F2 ont reçu de l'ADBA à une dose de 4,4-11,6 ; 22,4-55,6 ou 52,4-132 mg.kg⁻¹.j⁻¹ en fonction de la période.
- Dans le cas d'une étude préliminaire, Klinefelter *et al.* (2004) ont exposé des rattes Sprague-Dawley (trois animaux par dose) à une dose d'ADBA neutralisé de 49, 74 ou 99 mg.kg⁻¹ par jour du jour 15 de la gestation au jour 21 post-natal, conduisant à une exposition de 66, 99 ou 132 mg.kg⁻¹ par jour pour la descendance mâle. Pour l'étude définitive, les auteurs ont exposé les rattes de 0,49 ; 4,9 ou 49 mg.kg⁻¹ par jour (12 animaux par dose), correspondant à une exposition de 0,6, 6,3 ou 66 mg.kg⁻¹ par jour pour la descendance mâle, avec une durée d'exposition variable : jusqu'à 21, 56 ou 120 jours post-natal.
- Bodensteiner *et al.* (2004) ont étudié les effets d'une exposition à l'ADBA neutralisé sur la fertilité féminine après une exposition de lapines Dutch-Belted gestantes (groupe de 10 animaux minimum) à partir du jour 15 de la gestation jusqu'à 6 semaines post-natales à une dose de 1, 5 ou 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ administrée par eau de boisson .
- Veeramachaneni, Palmer et Klinefelter (2007) ont étudié les effets d'une exposition à l'ADBA chez des lapins mâles Dutch-belted (groupe de 10 animaux par dose au minimum) qui ont été exposés du jour 15 de gestation jusqu'à six semaines post-natales (eau de boisson) à une dose de 1, 5 ou 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹.
- Weber *et al.* (2006) ont exposé des souris gestantes C57B1/6J (groupe de 10 mères/dose) à une dose d'ADBA neutralisé de 0, 5 ou 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ *via* l'eau de boisson du jour 12 de la gestation jusqu'à trois semaines post-natales et ont étudié les effets de l'ADBA sur la fertilité chez les descendances mâles et femelles (15-17 petits/dose).

L'étude de Christian *et al.* (2001) n'est pas intégrée ici du fait de ses niveaux de dose élevés non pertinents pour la recherche des effets à faible dose.

6.1.5.2.5.2 Effets chez les mères

Les publications qui rapportent des observations réalisées chez les mères exposées ne notent pas d'effet maternel de l'ADBA Cummings et Hedge (1998) ont évalué le nombre de sites d'implantations, le nombre de résorptions, le nombre de corps jaunes, la perte préimplantatoire, la taille des portées et le poids de l'utérus et des ovaires. Les auteurs n'ont pas observé de différence de ces paramètres entre les groupes d'animaux sans et avec exposition à l'ADBA. Christian *et al.* (2002) n'ont pas mis en évidence d'effet d'une exposition à l'ADBA du cycle œstral, de l'accouplement et de la fertilité chez les mères exposées. Dans leur étude, Bodensteiner *et al.* (2004) ne notent pas d'effet toxique chez les mères gestantes.

6.1.5.2.5.3 Effets sur la fertilité féminine de la descendance

Des effets de l'ADBA ont été étudiés sur l'ouverture vaginale, sur le nombre de follicules ovariens et les taux hormonaux.

Klinefelter *et al.* (2004) ont montré un retard de l'ouverture vaginale chez la descendance femelle de mères exposées à une dose de 99 mg.kg⁻¹.j⁻¹ du jour 15 de la gestation au jour 21 post-natal .

Bodensteiner *et al.* (2004), qui ont étudié l'effet d'une exposition à l'ADBA chez des lapines exposées *in utero* et après la naissance, ont noté une réduction de la population de follicules primordiaux et du nombre des follicules sains chez les animaux prépubères exposés à la dose de 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Chez les animaux adultes, il est rapporté un nombre plus faible de follicules primordiaux chez les animaux exposés à 5 et 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Aucune modification du profil hormonal en gonadotrophines (FSH et LH) n'est observée. A la différence des résultats rapportés par Bodensteiner *et al.* Weber *et al.* (2006) n'ont pas noté de différence entre les différents groupes sur le nombre de follicules ovariens pour des doses d'ADBA de 5 ou 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ chez des souris prépubères. La différence de résultats peut s'expliquer par la différence d'espèce étudiée (lapine *versus* souris).

6.1.5.2.5.4 Effets chez la fertilité masculine de la descendance

Dans le cas de leur première étude effectuée aux doses maternelles de 49, 74 ou 99 mg.kg⁻¹.j⁻¹ conduisant à une exposition de 66, 99 ou 132 mg.kg⁻¹.j⁻¹, Klinefelter *et al.* (2004) ont mis en évidence un effet de l'ADBA chez la descendance mâle de mères exposées pendant les phases *in utero* et post-natale avec un retard de la maturation sexuelle (séparation préputiale), une diminution des poids absolus des testicules et des épидидymes, un retard de la spermiation, des altérations histologiques des tubes séminifères, des altérations des paramètres de mobilité spermique et une diminution de la fertilité. La séparation préputiale et la protéine de sperme SP22 sont les deux paramètres modifiés dès la dose de 49 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Dans le cas de l'étude définitive (mères exposées à 0,49 ; 4,9 ou 49 mg.kg⁻¹.j⁻¹ correspondant à une exposition de 0,6 ; 6,3 ou 66 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour leur descendance mâle), les auteurs ne notent pas d'effet sur la fonction reproductive de la descendance mâle à 21 jours après la naissance. Pour des expositions qui se poursuivent pendant le stade adulte, les auteurs mettent en évidence des altérations de plusieurs paramètres de la fertilité masculine dont une augmentation de la production de testostérone stimulée par l'hCG (hormone gonadotrophine chorionique humaine). Weber *et al.* (2006) n'ont pas noté de différence entre les différents groupes sur la production de sperme quotidienne, la numération des spermatozoïdes testiculaires, le nombre de spermatozoïdes dans l'épididyme pour des doses d'ADBA de 5 ou 50 mg.kg⁻¹ par jour chez des souris. Les auteurs n'ont pas observé d'altération morphologique de l'épithélium séminifère.

L'étude menée par Veeramachaneni, Palmer, et Klinefelter (2007) indique un effet reprotoxique de l'ADBA chez des lapins exposés *in utero* à une dose aussi faible que 1 mg.kg⁻¹.j⁻¹. L'exposition à l'ADBA chez ces animaux conduit à une altération de la spermiogenèse avec une diminution de la concentration et du pourcentage des spermatozoïdes ayant une morphologie normale et une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes ayant des défauts au niveau de l'acrosome et du noyau. Les concentrations en SP22 au niveau du sperme sont diminuées chez les animaux exposés. Les taux de conception sont respectivement de 55, 65, 55 % dans les groupes 1, 5 ou 50 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et 85 % dans le groupe témoin. Des altérations histologiques, caractérisées par un arrêt de la spermatogénèse, et des lésions de l'épithélium séminifère, sont observées dans les testicules

des animaux exposés. Il est à noter que les auteurs n'observent pas de relation dose-dépendante, des effets ayant été observés dès la dose de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour divers paramètres biologiques analysés par les auteurs.

La dose la plus faible d'ADBA à laquelle des effets sont observés est de $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ sur la base des résultats de l'étude de Veeramachaneni, Palmer, et Klinefelter (2007) effectuée chez des lapins mâles Dutch-belted exposés du jour 15 de gestation jusqu'à six semaines après la naissance.

6.1.5.2.6 Acide tribromoacétique

Une seule publication rapporte les effets potentiels de l'ATBA sur le développement embryofœtal (NTP, 1998b). Malheureusement, seul un abstract est disponible. Il est indiqué que la consommation d'ATBA dans l'eau de boisson pendant 2 semaines par des rats Sprague-Dawley jusqu'à 400 ppm (correspondant à 1, 7 ou 39 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) pendant la période péri-conception ou la gestation n'affecte pas la fonction reproductrice chez les mâles et les femelles.

6.1.5.2.7 Acide bromochloroacétique

Une seule publication, dont seul un résumé est disponible, rapporte les effets potentiels de l'ABCA sur le développement embryofœtal (NTP, 1998a). Il est indiqué que des rats Sprague-Dawley sont exposés à l'ABCA à une dose de 7, 20 ou 50 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ via l'eau de boisson à des concentrations pendant la période péri-conception ou la gestation (durée d'exposition de deux semaines). Les auteurs ont montré que l'ABCA à une dose de 50 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ affectait la fertilité des mères exposées avec une diminution de 16 % du nombre total d'implantations par portée et une diminution de 50 % du nombre de fœtus vivants par portée.

6.1.5.2.8 Acide bromochloroacétique

Aucune publication sur les effets de l'ABDCA sur le développement embryofœtal n'a été identifié.

6.1.5.2.9 Acide dibromochloroacétique

Aucune publication sur les effets de l'ADBCA sur le développement embryofœtal n'a été identifié.

6.1.5.3 Conclusion

Peu d'effets des AHA sur la fertilité féminine sont rapportés dans la littérature, par manque d'études ou par une absence d'effet. Ainsi, aucune étude n'est disponible pour l'AMCA, l'ATCA, l'AMBA, l'ATBA, l'ABDCA et l'ADBCA. Les études publiées sur les effets de l'ADCA et l'ABCA ne mettent pas en évidence de perturbation de la fertilité féminine par ces AHA. Trois études réalisées avec l'ADBA indiquent une altération du cycle œstral pendant la durée de l'exposition.

Concernant la fertilité masculine, aucune étude n'est disponible pour l'ATBA, l'ABDCA et l'ADBCA. Pour l'AMCA, l'ATCA et l'AMBA, peu d'études sont disponibles. Les AHA les plus étudiés sont les dihalocétiques : l'ADCA, l'ADBA et l'ABCA. Les effets observés aux doses les plus faibles sont majoritairement des altérations histologiques des tubes

séminifères avec une dégénérescence de l'épithélium germinal. L'ATCA conduit à une dégénérescence des tubes séminifères après exposition à une dose de $68 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Les autres AHA conduisent à une altération de la fertilité masculine à des doses plus faibles comprises entre 1,6 et $12,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (ABCA>ADBA>AMBA>ADCA). Néanmoins, les différences de protocoles expérimentaux (espèces, doses étudiées, temps d'exposition) ne permettent pas de comparer les résultats des études de manière rigoureuse.

Les effets des AHA sur le développement embryo-fœtal ont été étudiés notamment pour l'AMCA, ADCA, l'ATCA, et l'ADBA. Une étude contenant de nombreux biais est disponible pour l'AMBA et seuls des résumés d'études sont disponibles concernant l'ATBA et l'ABCA. Aucune étude n'est retrouvée pour l'ABDCA et l'ADBCA. Les effets majeurs rapportés dans la littérature concernant l'ADCA et l'ATCA, sont des effets sur le poids et la taille des fœtus et des malformations cardiaques.

6.2 Données épidémiologiques chez l'Homme

6.2.1 Cancérogénicité dans l'espèce humaine

Un grand nombre d'études épidémiologiques a examiné l'association entre une exposition aux SPD de l'eau de boisson et l'incidence de cancer ou la mortalité. La très grande majorité de ces études a utilisé comme mesure principale d'exposition la chloration de l'eau potable ou les niveaux totaux de THM. Les résultats de ces études suggèrent une association entre une exposition aux SPD et une augmentation du risque de cancer de la vessie chez l'homme.

En revanche, peu d'études ont cherché à déterminer les effets individuels des différents éléments qui composent les sous-produits de désinfection.

Une revue systématique des études épidémiologiques qui ont quantifié le risque de cancer après une exposition chronique aux AHA dans l'eau de boisson a été effectuée. L'objectif de cette revue systématique est de déterminer si la littérature scientifique existante permettait de conclure sur l'éventuel lien entre l'exposition aux AHA et le risque de cancer chez l'homme. Les informations concernant la stratégie de recherche de ces études épidémiologiques ainsi que les critères d'éligibilité pour leur sélection sont disponibles en Annexe 4.

Les quatre études retenues (Medgyesi *et al.*, 2022 ; Jones *et al.*, 2017 ; Jones *et al.*, 2019 ; Inoue Choi *et al.*, 2015), des études historico-prospectives, ont été menées sur les données d'une seule et même cohorte, la *Iowa Women's Health Study* (IWHS). Les objectifs principaux de trois des quatre études sélectionnées étaient de déterminer s'il existait une association entre l'exposition aux nitrates et nitrites par ingestion et des risques de cancer de l'ovaire (Inoue Choi *et al.*, 2015), cancer du rein (Jones *et al.*, 2017), et cancer colorectal (Jones *et al.*, 2019) chez les femmes ménopausées. Les concentrations en SPD de l'eau (THM et AHA) n'étaient pas les expositions primaires, excepté pour le risque de cancer de l'endomètre (Medgyesi *et al.*, 2022), mais étaient estimées plutôt pour tester leur effet de facteurs de confusion ou de modulation potentiel. Aucune étude sur les relations entre l'exposition aux AHA et le risque de cancer de la vessie n'a été identifiée.

La IWHS a recruté en 1986 un total de 41836 femmes âgées de 55 à 69 ans dans l'État de l'Iowa aux USA. Le recrutement s'est fait par tirage au sort sur les listes du registre des permis de conduire de l'État (taux d'acceptation de participation : 42%).

Les données de la IWHS ont été chaînées au registre du cancer de l'état de l'Iowa en utilisant le nom, le code postal, la date de naissance et le numéro de sécurité sociale des sujets de l'étude. Les cas incidents de cancer épithélial de l'ovaire, de cancer du rein, de cancer du côlon et de cancer du rectum parmi les participantes de la IWHS ont ainsi pu être identifiés entre 1986 et 2010, et entre 1986 et 2014 pour les cas incidents de cancer de l'endomètre.

En 1989, des informations sur la consommation d'eau de boisson ont été recueillies. Les participantes devaient renseigner la principale source d'eau de boisson à leur résidence (réseau d'eau municipal, réseau d'eau rural, eau en bouteille, eau de puits privé, autre) et depuis combien de temps elles consommaient l'eau de la source indiquée (depuis moins d'un an, entre 1 et 5 ans, entre 6 et 10 ans, entre 11 et 20 ans, depuis plus de 20 ans). Aucune information sur les niveaux des AHA n'étant disponible dans les eaux autres que celles des réseaux publics de distribution, seules les femmes qui utilisaient cette source depuis au moins 11 ans ont été incluses dans les analyses. D'autre part, les femmes pour qui moins de 75% de l'eau de leur réseau de distribution reposait sur une seule et même source étaient exclues.

Chez les femmes utilisant les réseaux publics de distribution, les niveaux d'AHA dans l'eau de boisson ont été estimés entre 1955 et 1989. La reconstruction des niveaux d'exposition s'est faite à partir de la modélisation des concentrations sur 34 services de distribution d'eau (sur 536 dans l'Iowa) qui avaient été sélectionnés pour représenter les six catégories de source d'eau existantes (eaux de surface, eaux souterraines peu profondes avec un niveau élevé de THM bromés et celles avec un niveau faible de THM bromés, eaux souterraines non alluviales avec un niveau élevé de THM bromés et celles avec un niveau faible de THM bromés, système mixtes eaux de surface/eaux souterraines). Pour ces 34 services de distribution d'eau, l'estimation des niveaux moyens annuels des AHA s'est appuyée sur :

- les concentrations des AHA disponibles dans les bases de données historiques des différentes sources d'eau (dont les données de la surveillance de ces composés qui a débuté dans les années 1990),
- les pratiques de désinfection (pré-, intermédiaire et/ou post-traitement ; utilisation de chlore et/ou de chloramines),
- les pratiques de traitement (filtration, coagulation, décantation, adoucissement),
- les paramètres de qualité de l'eau. Les changements de pratique concernant le traitement ou le changement de ressource en eau au cours du temps ont été prises en compte.

Les estimations annuelles des 34 services de distribution d'eau sélectionnés pour leur représentativité ont été assignés aux autres services de distribution qui utilisaient la même ressource d'eau et des procédés de traitement et de désinfection similaires. Les estimations concernaient les ADCA, ATCA, ABCA, AHA5, et AHA6 (Somme des concentrations en AMCA, ADCA, ATCA, AMBA, ADBA et ATBA). Aucune information sur les niveaux individuels des autres AHA d'intérêt (AMCA, AMBA, ATBA, ACDBA, ABDCA, ADBA) n'était disponible.

À partir des niveaux moyens annuels des AHA sur la période 1955-1989, deux indicateurs d'exposition ont été construits :

- une moyenne sur le nombre médian d'années d'exposition (16 ans pour les femmes qui ont indiqué avoir utilisé leur réseau de distribution d'eau depuis plus de 11 ans mais moins de 20 ans ; 40 ans pour les femmes qui ont indiqué avoir utilisé leur réseau de distribution d'eau depuis plus de 20 ans). Cette variable quantitative a été ensuite traitée en continu (Inoue Choi *et al.*, 2015 ; Jones *et al.*, 2017 ; Jones *et al.*, 2019) et

en quartiles (Inoue Choi *et al.*, 2015 ; Jones *et al.*, 2017 ; Jones *et al.*, 2019 ; Medgyesi *et al.*, 2022) dans les analyses statistiques ;

- le nombre d'années pendant lesquelles les femmes étaient exposées à des niveaux de AHA supérieurs à la moitié du niveau maximum de contaminants autorisé (c'est-à-dire $>30\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les AHA5) (Jones *et al.*, 2017 ; Medgyesi *et al.*, 2022).

Après exclusion des cas de cancer prévalent, des données manquantes sur l'exposition et sur les covariables d'ajustement, les échantillons d'analyse se composaient de :

- 10 544 femmes pour l'étude des associations entre exposition aux AHA et risque de cancer de l'endomètre (Medgyesi *et al.*, 2022) ;
- 13 051 femmes pour l'étude des associations entre exposition aux AHA et risque de cancer de l'ovaire (Inoue Choi *et al.*, 2015) ;
- 15 577 femmes pour l'étude des associations entre exposition aux AHA et risque de cancer du rein (Jones *et al.*, 2017) ;
- 15 532 femmes pour l'étude des associations entre exposition aux AHA et risque de cancer colorectal (Jones *et al.*, 2019).

L'étude des associations entre exposition aux AHA et risque de cancer a été réalisée à l'aide de modèles à risque proportionnel de Cox ajustés sur :

- l'âge, indice de masse corporelle, l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux, hormonothérapie substitutive, la parité, la consommation de tabac pour le risque de cancer de l'endomètre (Medgyesi *et al.*, 2022) ;
- l'âge, l'indice de masse corporelle, la présence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, la parité, l'âge à la ménopause, l'utilisation de contraceptifs oraux, la prise d'œstrogènes, et les antécédents d'ovariectomie unilatérale pour le risque de cancer de l'ovaire (Inoue Choi *et al.*, 2015) ;
- l'âge, la consommation de tabac, l'indice de masse corporelle, les niveaux de nitrate pour le risque de cancer du rein (Jones *et al.*, 2017) ;
- l'âge, l'activité physique, la consommation de tabac, les niveaux de nitrate pour le risque de cancer colorectal (Jones *et al.*, 2019).

L'âge moyen des femmes au moment du recrutement était de 62 ans (écart-type de quatre ans). La majorité d'entre elles ($\approx 77\%$) utilisaient des réseaux de distribution desservis par des sources d'eau souterraine. Au cours du suivi (durée moyenne de 21 ans), 261 cas incidents de cancer de l'endomètre (tumeurs épithéliales), 145 cas incidents de cancer de l'ovaire, 125 cas incident de cancer du rein, 612 cas incidents de cancer du côlon, et 155 cas incidents de cancer du rectum ont été identifiés.

Les niveaux d'exposition estimés aux nitrates (exprimé en azote), de THM et d'AHA sont décrits dans le tableau 42.

Tableau 42 : Distribution des niveaux d'exposition aux NO_3^- , THM et AHA chez les femmes utilisant l'eau du réseau public de distribution depuis plus de 10 ans (Jones *et al.*, 2017).

	P25	Moyenne	P50	P75	P95	Max
$\text{NO}_3\text{-N}$ ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	0,47	1,8	1,1	3,0	5,7	25,3
THM Totaux ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	0,90	18,3	4,6	14,3	93,2	200,9
TCM ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	0,60	13,6	1,9	8,4	84,5	185,6
BDCM ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	0,25	3,3	1,2	3,8	10,7	33,0

ADCA ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	1,65	5,4	2,3	4,8	18,6	53,5
ATCA ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	0,25	4,2	0,6	1,7	29,4	52,1
AHA5 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	1,9	10,1	3,5	6,4	48,5	118,2
AHA6 ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	2,2	11,6	4,6	8,6	50,4	122,4
ABCA ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	ND	1,5	0,94	1,9	5,6	10,4

La majorité des femmes (84%) étaient exposées à des moyennes annuelles d'AHA5 inférieures à la moitié du niveau maximum autorisé. Les moyennes annuelles étaient supérieures à la moitié du niveau maximum autorisé sur une période de 1 à 15 ans chez 8% des femmes, et sur une période de 16 ans et plus chez 8% des femmes.

Les AHA individuels étaient fortement corrélés entre eux et avec les THM (Tableau 43). En revanche, les AHA n'étaient que très faiblement corrélés avec le nitrate.

Tableau 43 : Corrélation entre les niveaux d'exposition aux NO_3^- , THM et AHA chez les femmes utilisant l'eau du réseau public de distribution depuis plus de 10 ans (Inoue Choi *et al.*, 2015).

	Coefficients de corrélation de Spearman (r)							
	NO_3^-	THM totaux	TCM	ABCA	BDCM	ADCA	AHA5	AHA6
NO_3^-	-							
THM totaux	0,24	-						
TCM	0,20	0,98	-					
ABCA	0,29	0,82	0,76	-				
BDCM	0,22	0,97	0,95	0,82	-			
ADCA	-0,03	0,79	0,81	0,67	0,72	-		
AHA5	0,05	0,89	0,91	0,75	0,84	0,93	-	
AHA6	0,16	0,90	0,88	0,87	0,86	0,89	0,95	-
ATCA	0,15	0,92	0,90	0,81	0,93	0,71	0,87	0,89

► **Expositions aux AHA et risque de cancer de l'endomètre (Medgyesi *et al.*, 2022)**

Une exposition à des niveaux élevés d'AHA5 (>P95 versus <P25) pendant au moins 10 ans ainsi qu'une exposition d'au moins 38 ans (versus 0 année) à des niveaux d'AHA5 supérieurs à la moitié du niveau maximum autorisé étaient associées à un risque plus important de développer un cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées de la IWHS (*Hazard Ratios* (HR) (95%IC) : 1,84 (1,19-2,83) et 1,85 (1,31-2,62), respectivement). Ces associations étaient plus robustes pour les cancers de type I de bas grade (n=99) que pour les cancers de type I de haut grade (n=114).

L'étude des effets individuels des AHA a montré une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes exposées à des niveaux d'ADCA et d'ATCA supérieurs au 75^{ème} centile lorsqu'elles étaient comparées aux femmes avec une exposition inférieure au 25^{ème} centile (HR (95%IC) : 1,53 (1,09-2,14) et 1,77 (1,22-2,59), respectivement). Aucune association n'a été observée entre exposition à l'ABCA et le risque de cancer de l'endomètre.

► **Expositions aux AHA et risque de cancer de l'ovaire (Inoue Choi *et al.*, 2015)**

Les résultats des modèles de Cox n'ont pas montré d'association significative entre exposition à long terme aux ATCA, AHA5 et AHA6 et risque de cancer de l'ovaire. Les femmes exposées

à des niveaux d'ABCA et d'ADCA compris entre le 50^{ème} et le 75^{ème} centile de la distribution avaient un risque plus important de présenter un cancer de l'ovaire au cours du suivi que les femmes dont les niveaux d'exposition étaient <25^{ème} centile de la distribution (HR (95%IC) : 1,57 (1,01-2,43) pour l'ABCA, et HR : 1,72 (1,07-2,74) pour l'ADCA. Les expositions les plus élevées (\geq P75) n'étaient pas associées à un risque augmenté de cancer de l'ovaire. Les analyses sur les THM montraient des résultats similaires à ceux observés pour les ABCA et ADCA.

► **Expositions aux AHA et risque de cancer du rein chez la femme (Jones *et al.*, 2017)**

Aucune association n'a été observée entre les AHA (individuels et sommes) et le risque de cancer du rein, que l'exposition soit prise en compte en quartiles ou en continu. De la même façon, la relation entre le nombre d'années d'exposition à des niveaux de AHA5 supérieurs à la moitié du niveau maximum autorisé et le risque de cancer du rein n'était pas significative. Les résultats étaient similaires pour les THM.

► **Expositions aux AHA et risque de cancer du côlon chez la femme (Jones *et al.*, 2019)**

Les femmes les plus exposées à l'ABCA (\geq P75) étaient plus à risque de développer un cancer du côlon que les femmes les moins exposées (<P25) (HR (95%IC) : 1,26 (1,01-1,57)). Aucune association n'a été observée entre l'exposition aux autres AHA (individuels et sommes) ni à l'exposition aux THM et le risque de cancer du côlon.

► **Expositions aux AHA et risque de cancer du rectum chez la femme (Jones *et al.*, 2019)**

Une augmentation du risque de cancer du rectum était observée chez les femmes exposées à des niveaux d'ATCA supérieure au 50^{ème} centile lorsqu'elles étaient comparées aux femmes avec une exposition inférieure au 25^{ème} centile ((HR (95%IC) : 1,94 (1,24-3,05) pour les niveaux compris entre 50^{ème} et 75^{ème} et HR (95%IC) : 1,92 (1,20-3,09) pour les niveaux \geq 75^{ème})). Les associations entre les expositions à l'ATCA, les AHA5 et les AHA6 et le risque du cancer du rectum étaient également significatives si les niveaux d'exposition étaient traités en continu. Les résultats des analyses sur les THM étaient similaires à ceux observés pour l'ATCA.

Aucune association n'a été observée entre l'exposition aux autres AHA (individuels et sommes) ni à l'exposition aux THM et le risque de cancer du rectum.

6.2.1.1 Conclusion

Chez les femmes ménopausées de la cohorte IWHS, aucune association significative ou forme de relation dose-réponse n'a été mise en évidence entre le risque de cancer du rein ou de l'ovaire et l'exposition aux AHA, qu'ils soient considérés individuellement (ADCA, ATCA, ABCA) ou en une somme des concentrations de différentes entités.

En revanche, des associations positives ont été observées entre :

- **l'exposition à l'ADCA, l'ATCA et à la somme d'AHA et le risque de cancer de l'endomètre avec une relation dose-réponse suggérant l'existence d'un effet pour des concentrations élevées supérieures aux P95 (18,6, 29,4 et 48,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement) pendant au moins 10 ans,**
- **l'exposition longue durée (>30 ans) à une somme d'AHA supérieure à 30 $\mu\text{g.L}^{-1}$ et le risque de cancer de l'endomètre ;**

- l'exposition pendant au moins 10 ans à l'ATCA et à la somme d'AHA et le risque de cancer du rectum avec une relation dose-réponse suggérant l'existence d'un effet seuil,
- l'exposition pendant au moins 10 ans à l'ABCA et le risque de cancer du côlon avec une relation dose-réponse monotone.

La force de l'association entre l'exposition à l'ATCA et le risque de cancer du rectum peut être qualifiée d'importante car le risque de développer ce type de cancer était augmenté de plus de 90% chez les femmes exposées à des niveaux d'ATCA supérieurs à la médiane ($0,63 \mu\text{g.L}^{-1}$) comparées aux femmes avec un niveau d'ATCA inférieur au P25 ($0,25 \mu\text{g.L}^{-1}$). La force de l'association entre les expositions à l'ABCA ou à l'ATCA et le risque de cancer de l'endomètre est plus modérée. En effet, le risque de développer ce type de cancer était augmenté de 53 et 77% respectivement chez les femmes exposées à des niveaux d'ABCA et d'ATCA supérieurs aux P75 ($1,9$ et $1,7 \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement) lorsqu'elles étaient comparées à des femmes exposées à des niveaux inférieurs aux P25 (ND et $0,25 \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement). La force de l'association entre exposition à l'ABCA et risque de cancer du côlon semble être la plus faible parmi les relations observées, l'augmentation du risque de développer ce type de cancer étant de l'ordre de 26% chez les femmes exposées à des niveaux d'ABCA supérieurs au 75^{ème} centile lorsqu'elles sont comparées aux femmes exposées à des niveaux inférieurs au 25^{ème}.

Ces observations ont été faites pour des concentrations en AHA qui sont relativement faibles en comparaison de celles rapportées pour les autres réseaux de distribution reposant aussi majoritairement sur des eaux souterraines aux USA.

La question de la possibilité d'extrapoler les résultats de l'IWHS à d'autres populations reste entière. En premier lieu, il ne peut être exclu que la force et la forme des relations entre exposition aux AHA et risque de cancer du rein, de l'ovaire, de l'endomètre, du côlon ou du rectum soient différentes chez des sujets exposés à des gammes différentes de concentrations en AHA. Ensuite, la population de l'IWHS est composée uniquement de femmes ménopausées et n'est donc pas représentative de l'ensemble des individus de la population générale ayant un risque de développer un cancer sur un moyen terme.

Dans chacune des études, le risque de biais de confusion semble limité dans la mesure où les principaux facteurs de risque connus des différents types de cancer ont été pris en compte dans les analyses.

En revanche, la limite majeure et commune aux quatre études de l'IWHS est le risque de biais de classement dans l'estimation de l'exposition. Bien que les analyses n'aient été conduites que chez les sujets pour qui l'historique de l'exposition au domicile était connu et stable, les niveaux des AHA ont été reconstruits rétrospectivement à partir d'un nombre limité de mesures et de données sur le traitement et la désinfection de l'eau qui n'avaient pas été récoltées avec l'objectif initial d'estimer les niveaux des AHA. En outre, aucune information sur le volume d'eau du robinet consommée par les femmes à leur résidence et sur les autres sources d'exposition (fréquentation de piscines, douches, bains, consommation d'eau en dehors du domicile, etc...) n'est disponible. Le risque de biais de classement pour l'exposition est donc très important. Le risque est identique dans le groupe de femmes qui ne développeront pas de cancer et dans le groupe des femmes qui en développeront un (biais de classement non-

différentiel) ; il est ainsi probable que l'effet des AHA sur le risque de cancer ait été sous-estimé.

Enfin, les SPD de l'eau sont fortement corrélés entre eux ce qui rend difficile la distinction des effets propres des différentes entités chimiques. Les études de l'IWHS n'ont pas cherché à traiter la question de ces corrélations et ne permettent pas de définir les toxicités individuelles des AHA et des THM.

En conclusion, les données épidémiologiques reposent sur une seule cohorte et sont accompagnées de limites méthodologiques importantes ; elles ne permettent donc pas actuellement de déterminer s'il existe une association entre l'exposition à long terme aux AHA et le risque de cancer chez l'Homme.

6.2.2 Effets sur la fertilité et le développement embryo-fœtal dans l'espèce humaine

A ce jour, la majorité des études épidémiologiques a examiné l'association entre l'exposition à l'ensemble des SPD et leur impact sur la reproduction humaine. Les SPD pris en compte sont le plus souvent les THM, et secondairement dans quelques études, les AHA.

Dans ce rapport, afin d'évaluer l'impact des AHA sur la fertilité et le développement embryo-fœtal dans l'espèce humaine, une lecture critique du rapport de l'OEHHA (2022)¹⁹ a d'abord été effectuée. Ont été incluses dans cette analyse de l'OEHHA toutes les études épidémiologiques humaines (cas-témoins, cohortes, transversales, écologiques) recherchant une association entre l'exposition aux SPD et un impact sur la reproduction et les issues de grossesse (Annexe 5) ; une attention particulière a été accordée aux effets pouvant être associés spécifiquement aux différents acides haloacétiques.

Selon les études, l'exposition aux AHA est exprimée par rapport aux AHA5, ou aux AHA9. Quelques rares études épidémiologiques renvoient spécifiquement à un ou deux AHA ; ils sont alors spécifiquement indiqués. Seules les études qui fournissaient des informations permettant de quantifier les concentrations en SPD dans l'eau utilisée pour la boisson et/ou d'autres usages tels que le bain, la douche et/ou la natation ont été prises en compte. Dans d'autres études, l'exposition aux AHA est aussi estimée à partir de biomarqueurs urinaires (principalement l'ATCA).

Ces données d'exposition aux SPD sont parfois complétées par des informations sur l'exposition aux THM (THM4) présents dans l'eau de boisson, ou mesurés au niveau sanguin des femmes enceintes incluses dans les études.

Aucune restriction de langue n'a été utilisée dans la recherche et les études publiées jusqu'au 26 avril 2018 ont été incluses dans le rapport OEHHA (2022).

Les principaux éléments présents dans le rapport de l'OEHHA (2022) sont synthétisés ci-après. Ils ont ensuite été complétés par une revue détaillée des travaux publiés entre 2018 et 2022. Les informations concernant la recherche de ces études épidémiologiques, ainsi que des tableaux résumant ces études sont disponibles en annexe 6.

¹⁹ Première version du rapport publiée en janvier 2020

6.2.2.1 Effets sur la fertilité

6.2.2.1.1 Données issues du rapport de l'OEHHA (2022)

Dans le rapport OEHHA (2022), quatre études (Luben *et al.* (2007), Xie *et al.* (2011), Zeng *et al.* (2014), Zeng *et al.* (2016)) examinent l'exposition aux SPD, notamment aux AHA, et leurs impacts sur la fertilité et la qualité du sperme humain.

L'étude de Luben *et al.* (2007) s'appuie sur une cohorte de 228 hommes identifiés comme partenaires de femmes participant à une étude prospective évaluant l'exposition aux SPD et le risque d'avortement spontané (Étude *Right From the Start* (RFTS)) (Savitz *et al.* 2005, 2006). Les hommes ont été recrutés prospectivement, sur trois sites de l'étude RFTS définis par rapport au niveau d'exposition aux SPD (chlorés et bromés). L'exposition aux SPD a été évaluée en prenant en compte leur eau de boisson, mais aussi l'eau utilisée pour des douches et/ou bains. Des mesures en SPD ont été réalisées après prélèvement au robinet de leur domicile ; le niveau moyen (médiane) d'exposition aux AHA5, aux AHA9 était respectivement de 30,7 µg.L⁻¹ (44,2 µg.L⁻¹) et de 45,7 µg.L⁻¹ (65,3 µg.L⁻¹). Aucune association formelle entre l'exposition aux AHA9 et les divers paramètres évaluant la qualité spermatique (concentration moyenne ou médiane en spermatozoïdes par ml d'éjaculat – nombre total de spermatozoïdes – immaturité - anomalies morphologiques – fragmentation de l'ADN) n'a été détectée lors de l'analyse par régression linéaire multivariée après ajustement sur les facteurs de confusion identifiés (âge, abstinence, niveau éducationnel, tabagisme, alcoolisme, ethnie, pathologies associées).

Lors d'une étude transversale, Xie *et al.* (2011) se sont intéressés à 418 partenaires masculins de couples hypofertiles, suivis dans un centre de procréation médicalement assistée de Wuhan (Chine). Leur exposition aux SPD totaux (incluant les AHA sans autre précision) ont été estimées à partir d'un biomarqueur, à savoir la teneur urinaire en ATCA (concentration (médiane) = 9,2 µg (soit 5,1 µg.g⁻¹ de créatinine)). Les analyses de régression linéaire n'ont pas montré d'association significative entre la concentration, le nombre de spermatozoïdes et leur morphologie, et la concentration en ATCA urinaire (après ajustement sur l'âge, le temps d'abstinence et le statut tabagique).

Dans une première enquête transversale, Zeng *et al.* (2014) ont inclus 324 hommes, consultant pour une hypofertilité de couple dans un centre de reproduction médicalement assisté de Wuhan (Chine) ; la particularité de ces hommes était qu'ils vivaient tous dans un quartier de Wuhan alimenté par le même réseau d'eau potable. Leur exposition aux THM totaux (chloroforme et THM bromés) a été estimée en fonction des concentrations mesurées dans l'eau du robinet dans les 90 jours précédant la collecte de sperme, en tenant compte des facteurs d'absorption de ces THM, des volumes d'eau consommée quotidiennement et de la fréquence des douches/bains. Les expositions par ingestion aux THM totaux (chloroforme et THM bromés) étaient associées à des tendances à la baisse significatives de la concentration et du nombre de spermatozoïdes ($p < 0,05$). Afin de préciser ces associations, dans une seconde étude transversale incluant 337 hommes consultant dans le même centre de reproduction médicalement assisté de Wuhan (Chine), Zeng *et al.* (2016) ont évalué l'exposition aux SPD de l'eau consommée par ces sujets à partir de leurs concentrations sanguines en THM (chloroforme, bromodichlorométhane (BDCM), dibromochlorométhane (DBCM) et bromoforme (TBM)) et de leur concentration urinaire en ATCA. Les effets conjoints des concentrations sanguines en THM4, en THM bromés et en ATCA urinaire sur les

paramètres de qualité du sperme ont été recherchés en calculant l'excès de risque relatif dû à l'interaction (*Relative excess risk due to interaction* (RERI)). Après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, il est constaté que les hommes ayant des concentrations élevées (supérieures à la médiane) en THM bromés et en ATCA urinaire avaient un risque accru (odds ratio (OR) = 3,31 - IC95% = [1,21 ; 9,07]) d'avoir un nombre de spermatozoïdes inférieur à la normale comparativement aux hommes avec des concentrations inférieures à la médiane pour les THM bromés et l'ATCA urinaire ; les auteurs concluent sur l'existence d'effets additifs dans ce cas entre les THM bromés et l'ATCA. Pour les autres paramètres de qualité du sperme, aucun effet conjoint n'a été observé entre les THM sanguins et l'ATCA urinaire.

Bien que les études de Zeng *et al.* (2014 et 2016) aient mis en évidence une association entre l'ATCA urinaire (pris comme biomarqueur d'exposition aux SPD) et divers paramètres représentatifs de la qualité du sperme humain, l'absence de relations dose-réponse claires (Zeng *et al.*, 2016) ou les co-expositions aux autres SPD (Zeng *et al.*, 2014 et 2016) limitent leur interprétation. De plus, dans ces études, les sujets ont été recrutés parmi des patients consultant dans des cliniques spécialisées dans les problèmes de fertilité. Bien que l'on ne sache pas si l'homme ou sa partenaire étaient à l'origine du problème de fertilité, des problèmes de fertilité préexistants - non liés à l'exposition aux SPD - chez les sujets masculins de l'étude pourraient potentiellement masquer tout véritable impact négatif de l'exposition aux SPD chez ces hommes, et donc fausser les conclusions de l'analyse. Ces résultats sont donc à interpréter avec circonspection.

6.2.2.1.2 Données issues d'études épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022

Bien que suggéré par des études toxicologiques et épidémiologiques, le mécanisme d'action des SPD sur la fertilité humaine n'est à ce jour pas encore élucidé. Dans ce contexte, Zhang *et al.* (2021) ont considéré le rôle médiateur du stress oxydant sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes humains. Trois biomarqueurs du stress oxydant (la 8-hydroxy-2-déoxyguanosine (8-OHdG), la 8-iso-prostaglandine F2a (8-isoPGF2a) et l'acide 4-hydroxy-2-nonénal-mercapturique (HNE-MA)) ont été mesurés chez 299 hommes suivis au niveau d'un centre médical traitant des problèmes de fertilité à Wuhan (Chine) ; cette population constitue un sous-échantillon de la cohorte constituée en 2012 et examinée dans l'étude de Zeng *et al.* (2014). Les participants sont âgés de 32,1 +/- 5,4 ans. Ils ne présentent pas de pathologie pouvant altérer la qualité du sperme. Dans la mesure où l'ATCA est pris comme biomarqueur d'exposition aux SPD, un des critères d'inclusion des sujets est l'absence d'exposition professionnelle à des substances pouvant se métaboliser en ATCA (par exemple, le TCE, le 1,1,1-trichloroéthane ou le perchloroéthylène).

Des modèles de régression linéaire multivariable ont permis de mettre en évidence des associations entre les biomarqueurs du stress oxydant et le ATCA urinaire ; le rôle médiateur des biomarqueurs du stress oxydant sur la qualité du sperme a été examiné par une analyse de médiation. Selon ces auteurs, une relation dose-réponse positive associe l'ATCA urinaire d'une part à la 8-OHdG et d'autre part à la 8-isoPGF2a ($p < 0,001$). De plus, des associations dose-réponse inverses ont été observées d'une part entre la 8-isoPGF2a urinaire et la numération spermatique, et d'autre part entre la 8-isoPGF2 2 α et mobilité spermatique

($p < 0.05$). L'analyse de médiation²⁰ souligne un effet indirect significatif de la 8-isoPGF2 α dans l'association entre l'ATCA urinaire et la diminution de numération spermatique. Selon Zhang *et al.* (2021), la peroxydation lipidique pourrait être un mécanisme intermédiaire par lequel les SPD altèrent la qualité du sperme dans l'espèce humaine ; des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour confirmer cette hypothèse mécanistique.

6.2.2.2 Effets sur le développement embryo-fœtal

6.2.2.2.1 Données issues du rapport de l'OEHHA (2022)

Le rapport de l'OEHHA (2022) s'appuie tout d'abord sur les résultats obtenus lors de revues de la littérature consacrées aux SPD, et dans un second temps sur quelques études permettant d'estimer l'exposition aux AHA.

■ Analyse des revues de la littérature

Le tableau 44 résume les conclusions sur les revues de la littérature et des méta-analyses.

En 2001, lors d'une revue de la littérature incluant treize études, Graves *et al.* suggèrent que les preuves sont suffisantes pour affirmer une relation positive entre l'exposition aux SPD, et d'une part un retard de croissance intra-utérin et d'autre part des anomalies des voies urinaires. Néanmoins, aucune association avec les SPD n'existe pour plus d'une douzaine d'autres critères de jugement en lien avec le développement embryo-fœtal, y compris le faible et le très faible poids de naissance, l'accouchement prématuré, certaines anomalies congénitales spécifiques et la mort néonatale.

En 2009, lors d'une analyse de la littérature, Nieuwenhuijsen *et al.* (2009a) concluent à une possible association entre les SPD (et en particulier les THM) et des effets tels que le retard de croissance intra-utérin et dans une moindre mesure avec les naissances prématurées. Cependant, pour ces auteurs, il est impossible de conclure (effets incohérents ou non concluants) quant à l'impact d'une exposition aux SPD (pris dans leur globalité) et le faible poids à la naissance, la mortinaissance (mort fœtale à partir de 28 semaines de grossesse ou à la naissance), les anomalies congénitales et la qualité du sperme. Parallèlement à cette étude, Nieuwenhuijsen *et al.* (2009b) réalisent revue systématique de la littérature et une méta-analyse consacrée spécifiquement aux malformations congénitales et à une possible exposition fœtale aux SPD. Ces auteurs concluent quant à une possible association entre l'exposition de la mère à des SPD fortement chlorés (*versus* faiblement chlorés), et d'une part la survenue de malformations congénitales (RR = 1,17 ; IC95% = [1,02 ; 1,34] – prise en compte de cinq études), et d'autre part des anomalies septales ventriculaires (RR = 1,59 ; IC95% = [1,21 ; 2,07] – prise en compte de trois études). En revanche, aucune association statistiquement significative n'est retrouvée entre l'exposition aux SPD et des malformations

²⁰ L'analyse de médiation causale est une méthode statistique permettant d'étudier les mécanismes définissant les relations entre trois entités, la première étant une cause, la deuxième une variable de réponse et la troisième un ensemble de variables intermédiaires, aussi appelés médiateurs. Son objectif est de décomposer et quantifier l'effet total d'une cause T sur une variable de réponse Y en un effet direct et un effet indirect à travers le(s) médiateur(s) Mi.

touchant d'autres organes, y compris pour les anomalies cardiaques majeures (RR = 1,16 ; IC à 95 % : 0,98-1,37 ; n = 8 études) et les anomalies des voies urinaires (RR = 1,33 ; IC à 95 % : 0,92-1,92 ; n = quatre études).

En 2010, lors d'une méta-analyse portant sur six études, Grellier *et al.* soulignent une association statistiquement significative entre l'exposition aux THM pendant la grossesse et un retard de croissance intra-utérin, avec cependant une taille d'effet faible (OR = 1,01 pour chaque augmentation de l'exposition aux THM de 10 µg.L⁻¹ – IC95% = [1.00 ; 1.02]). Par ailleurs, aucune association n'est retrouvée avec le faible poids de naissance ou la naissance prématurée. Les auteurs n'ont trouvé aucune preuve de biais de publication sur la base du test d'Egger, mais ont noté qu'en raison du nombre relativement faible d'études (six ou moins dans chaque analyse), la "robustesse de ce test était limitée".

En 2015, Villanueva *et al.* considèrent qu'aucun élément de preuve ne permet d'associer l'exposition aux SPD et les issues de grossesse ; seule une association faible avec la croissance fœtale et des associations sporadiques avec certaines catégories d'anomalies congénitales peuvent être retenues. Par ailleurs, ces auteurs notent les difficultés à évaluer les expositions aux SPD pour l'Homme, et les conséquences que cela peut avoir dans les études épidémiologiques.

Tableau 44 : Résumé des conclusions sur les revues de la littérature et les méta-analyses

	Graves <i>et al.</i> (2001)	Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2009a)	Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2009b)	Méta-analyse de Grellier <i>et al.</i> (2010)	Villanueva <i>et al.</i> (2015)
Mise en évidence d'une relation entre exposition aux SDP / AHA et issues de grossesse ?					
Retard de croissance intra-utérin	OUI	NON	--	OUI	??
Faible/très faible poids à la naissance	NON	??	--	NON	NON
Faible taille à la naissance	--	--	--	--	NON
Naissance prématuré	NON	NON	--	NON	NON
Mort néonatale Mortinaissance	NON	??	--	--	NON
Malformations congénitales (MC)	OUI, pour les voies urinaires NON, pour autres MC	??	OUI pour « toutes anomalies congénitales » NON pour les MC cardiaques NON pour les MC des voies urinaires	--	??

?? Effet incohérent ou non concluant

■ Analyse des études épidémiologiques permettant une estimation de l'exposition aux AHA

Afin de préciser la contribution spécifique des AHA sur le développement intra-utérin et les issues de grossesse, l'OEHHA a analysé des études épidémiologiques (cas-témoins, cohortes, transversales) permettant d'identifier et d'estimer l'exposition spécifiques à ces SPD. Ces études sont détaillées dans les tableaux en annexe 5. Dans le tableau 45, les références apparaissant en gras et souligné désignent les études mettant en évidence des associations statistiquement significatives entre l'exposition aux AHA et des issues de grossesse problématiques.

Tableau 45 : Recensement des études épidémiologiques évaluant l'association entre une exposition aux AHA et les issues de grossesse problématique

[Références en gras et souligné = études mettant en évidence une association statistiquement significative]

Types d'enquête ----- ---	CAS-TEMOINS	COHORTE RETROSPECTIVE	COHORTE PROSPECTIVE	TRANSVERSALE
Effets critiques				
HYPOFERTILITE			<u>Mac Lehose et al. (2008)</u>	
CROISSANCE FOETALE				
Retard de croissance intra-utérin		<u>Hinckley et al. (2005)</u> Porter et al. (2005) Rivera-Nunez et Wright (2013) Wright et al. (2004)		
Hypotrophie foetale	<u>Levallois et al. (2012)</u>		Hoffman et al. (2008a) Horton et al. (2011)	
Petit poids à la naissance		<u>Hinckley et al. (2005)</u>		
Poids de naissance			Smith et al. (2016)	Zhou et al. (2012)
MALFORMATIONS CONGENITALES (MC)				
MC cardiaques	<u>Wright et al. (2017)</u>			
MC craniofaciales	Kaufman et al. (2017)			
Hypospadias	Luben et al. (2008)			
Défaut de fermeture du tube neural	Klotz et al. (1999)			
ISSUES DE GROSSESSE				
Avortements spontanés Mortinatalité	King et al. (2005)			
Prématurité		Rivera-Nunez et Wright (2013) Wright et al. (2004)	Hoffman et al. (2008b) Horton et al. (2011)	

L'association entre l'exposition à des SPD spécifiques (trihalométhanes, trihalométhanes bromés, AHA, acides halogénoacétiques bromés, halogénures organiques totaux et bromodichlorométhane) et l'hypofertilité - ou plus exactement le délai avant conception - dans l'espèce humaine a été étudiée uniquement par Mac Lehose et al. (2008). Pour cela, à partir la cohorte américaine RFTS, le délai avant conception a été analysé sur 1315 femmes ; il a

été comparé à leur exposition aux SPD mentionnés précédemment et présents dans l'eau distribuée à leur domicile et sur leur lieu professionnel. Pour chaque femme, l'exposition aux différents SPD a été quantifiée à partir de dosages hebdomadaires dans l'eau du robinet, de la quantité d'eau ingérée quotidiennement, de la quantité inhalée ou absorbée pendant la douche ou le bain. Les concentrations en AHA9 dans l'eau consommée varient entre 2,1 et > 47 $\mu\text{g.L}^{-1}$. L'effet des SPD sur le délai de grossesse a été estimé à l'aide du modèle de risque proportionnel de Cox, en prenant comme unité d'analyse le nombre de cycles menstruels avant conception. Le nombre moyen de cycles menstruels avant conception est de trois. Après ajustement sur les variables pouvant interférer sur le délai de conception (âge maternel, origine ethnique, niveau éducationnel, catégories socioprofessionnelles, état matrimonial, revenu, tabagisme, consommation d'alcool et de café, indice de masse corporelle, âge à la première menstruation, diabète, consommation de vitamines), il n'a été observé aucune preuve d'une augmentation du délai de conception chez les femmes en lien avec l'exposition aux SPD considérés. Paradoxalement, une légère diminution du temps avant grossesse (c'est-à-dire une fécondabilité accrue) a été observée chez les personnes exposées au niveau le plus élevé de AHA9 (OR = 1,4 avec IC95% = [1,2 ; 1,8]).

Dans l'ensemble, les données épidémiologiques sur les AHA et les effets sur la reproduction - en particulier la croissance fœtale - sont mitigées : quelques études rapportant des preuves modestes d'une association, mais sans résultats globalement cohérents pour un effet donné ou un AHA spécifique.

Concernant l'hypotrophie fœtale, une étude (Horton *et al.*, 2011) n'a trouvé aucune association, et une autre étude (Hoffman *et al.*, 2008) a rapporté des preuves faibles ou modestes d'une association positive (OR de l'ordre de 1,4, mais non statistiquement significatif) (Annexe 5, tableau B1). L'étude la plus probante est celle de Levallois *et al.* (2012). Dans cette étude cas-témoin, Levallois *et al.* (2012) a rapporté un OR de 1,4 (IC95% = [1,1 ; 1,9]) en se basant sur une comparaison des concentrations en AHA5 supérieures à 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$ versus les concentrations inférieures à 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$; le test de tendance dose-réponse linéaire basé sur le test Wald a donné un résultat statistiquement significatif ($p = 0,03$), bien qu'un profil dose-réponse en forme de U ait été observé dans l'analyse catégorielle (rapport de cote (RC) de référence = 1), RC = 1,2 avec IC95% = [0,9 ; 1,6], RC=1,0 avec IC95%=[0,7 ; 1,3] et RC = 1,4 avec IC95% = [1,0 ; 1,8]) respectivement pour les concentrations d'AHA5 <12,72, de 12,72 à 21,35, de 21,36 à 39,59 et >39,59 $\mu\text{g.L}^{-1}$). Certains éléments de preuves d'une association ont également été observés pour les concentrations de ATCA et de ADCA déterminées dans l'eau de cette étude.

Concernant le retard de croissance intra-utérin (RCIU), aucune association significative n'est rapportée par Porter *et al.* (2005), Rivera-Nunez et Wright (2013) et Wright *et al.* (2004).

Seule l'étude de Hinckley *et al.* (2005) a souligné des associations statistiquement significatives et des tendances dose-réponse uniquement avec l'exposition des deux AHA (à savoir, l'ADCA et l'ATCA) (aucune association avec AHA5), bien que les OR dans les catégories d'exposition les plus élevées soient quelque peu faibles (inférieures à 1.5). Le risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU) paraît modéré (OR = 1 (référence), OR = 1,0 avec IC95% = [0,84 ; 1,18] et OR = 1,19 avec IC95% = [1,01 ; 1,41]), pour des concentrations en ATCA dans l'eau distribuée dans les lieux de résidence des femmes enceintes de respectivement inférieure à 4 $\mu\text{g.L}^{-1}$, comprises entre 4,0 et 6,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$, et supérieure à 6,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$. De plus, pour l'ATCA, toute augmentation de 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$ majore significativement le risque de RCIU (OR = 1,04 avec IC95% = [1,02 ; 1,07]).

Le même niveau de risque est constaté avec l'ADCA : OR = 1 (référence), OR = 1,15 avec IC95% = [0,97 ; 1,36] et OR = 1,28 avec IC95% = [1,08 ; 1,51], pour des concentrations en ATCA dans l'eau distribuée dans les lieux de résidence des femmes enceintes de respectivement inférieure à 6 µg.L⁻¹, comprises entre 6,0 et 8,0 µg.L⁻¹, et supérieure à 8,0 µg.L⁻¹. De plus, pour l'ADCA, toute augmentation de 1 µg.L⁻¹ majore significativement le risque de RCIU (OR = 1,05 avec IC95% = [1,02 ; 1,09]).

Concernant le faible poids à la naissance, Hinckley *et al.* (2005) a aussi décrit une association statistiquement significative et une tendance dose-réponse avec l'exposition à l'ADBA. Le risque de faible poids à la naissance paraît là aussi modéré (OR=1 (référence), OR = 1,01 avec IC95% = [0,72 ; 1,41] et OR = 1,49 avec IC95% = [1,09 ; 2,04]), pour des concentrations en ADBA dans l'eau distribuée dans les lieux de résidence des femmes enceintes de respectivement inférieure à 4 µg.L⁻¹, comprises entre 4,0 et 5,0 µg.L⁻¹, et supérieure à 5,0 µg.L⁻¹. De plus, pour l'ADBA, toute augmentation de 1 µg.L⁻¹ majore significativement le risque de faible poids à la naissance (OR=1,17 avec IC95% = [1,03 ; 1,32]).

Concernant le poids à la naissance, aucune association significative n'est rapportée par Smith *et al.* (2016) et Zhou *et al.* (2012).

Après ajustement sur les concentrations en THM, l'absence d'association significative entre l'exposition hydrique aux AHA9 et la mortinaissance a également été mentionnée par King *et al.* 2005.

Quatre études de cohorte (2 prospectives (Hoffman *et al.*, 2008b ; Horton *et al.*, 2011) et 2 rétrospectives (Wright *et al.*, 2004 ; Rivera-Nunez *et al.*, 2013) ont recherché un lien entre les concentrations en AHA5 (Wright *et al.*, 2004 ; Horton *et al.*, 2011 ; Rivera-Nunez *et al.*, 2013) ou AHA9 (Hoffman *et al.*, 2008b) dans l'eau consommée par les femmes enceintes et la prématurité, mais aucune d'entre elles n'apporte de preuves évidentes d'une association.

Enfin, d'autres études épidémiologiques ayant recherché des relations entre l'exposition aux AHA et diverses malformations congénitales ont pour la plupart des résultats mitigés (Annexe 5, tableau B2). Dans une étude cas-témoins, s'appuyant sur des registres de malformations congénitales du Massachusetts, Wright *et al.* (2017) ont identifié une tendance dose-effet et une association significative entre une malformation cardiaque (la tétralogie de Fallot) et les concentrations les plus élevées en AHA5 dans l'eau (OR = 1 (référence) pour des concentrations en AHA5 inférieures à 8,17 µg.L⁻¹ ; OR = 2,13 avec IC95% = [0,53 ; 8,65] pour des concentrations comprises entre >8,17 et 19,33 µg.L⁻¹ ; OR = 4,98 avec IC95% = [1,02 ; 24,35] pour des concentrations comprises entre >19,33 et 25,79 µg.L⁻¹ ; OR = 5,88 avec IC95% = [1,06 ; 32,57] pour des concentrations comprises entre 25,79 et 33,97 µg.L⁻¹ ; et OR = 6,51 avec IC95% = [1,23 ; 34,59] pour des concentrations comprises entre >33,97 et 100 µg.L⁻¹. A ce jour, ces résultats n'ont été confirmés par aucune autre étude relative aux AHA. Par ailleurs, l'exposition aux AHA5 ou AHA9 *via* l'eau du réseau n'a été associée à aucune autre malformation congénitale, que ce soit des malformations craniofaciales (Kaufman *et al.*, 2017), des hypospadias (Luben *et al.*, 2008) ou des défauts de fermeture du tube neural (Klotz *et al.*, 1999).

■ Conclusion de l'OEHHA (2022)

Au terme de son analyse, l'OEHHA (2022) considère que le manque de concordance dans les études analysées pourrait être lié à des faiblesses méthodologiques lors de la conception des études, du recueil des données (et/ou de leur analyse).

Les principaux points critiques à retenir sont :

- ▶ La difficulté du recueil des données de consommation hydrique par les femmes enceintes : si le recueil est fait par entretien, les femmes enceintes répondantes peuvent avoir des difficultés pour estimer précisément les types et quantités d'eau consommée (biais de mémorisation). Il peut en résulter une sous-estimation aussi bien qu'une sur-estimation des expositions, surtout si des événements viennent perturber la grossesse ou son issue (par exemple, retard de croissance intra-utérin, naissance prématurée, malformations congénitales,...).
- ▶ La non-prise en compte de l'eau réellement consommée par la mère pendant la grossesse : il est également fait l'hypothèse que l'eau distribuée dans la commune de résidence de la mère au moment de la naissance était celle consommée par celle-ci lors de la grossesse. Dans les études réalisées, il existe peu de données sur la qualité et les quantités précises d'eau du robinet réellement consommée au domicile et/ou sur le lieu d'exercice professionnel.
- ▶ La non-prise en compte des sources et voies d'exposition aux SPD autres que l'ingestion (par exemple, lors d'exposition professionnelle, d'activités de natation, de bain, de douche ...) ou au contraire la non-consommation d'eau du robinet au profit d'eaux conditionnées. Ces oublis peuvent conduire à une mauvaise estimation de l'exposition aux SPD et éventuellement à un biais de classement des femmes enceintes dans les études.
- ▶ L'absence de données temporelles, d'où l'impossibilité d'intégrer les variations saisonnières de formation de SPD, et en particulier des AHA, dans les réseaux de distribution d'eau, et donc leur positionnement par rapport à la période de grossesse.
- ▶ La difficulté pour estimer l'exposition réelle aux SPD (et aux AHA en particulier) : très souvent, ces études épidémiologiques estiment l'exposition aux SPD présents dans l'eau de boisson à partir de données agrégées, obtenues dans le cadre d'auto-contrôles effectués par les producteurs d'eau ou lors du contrôle sanitaire réglementaire (donc pas de recherche ciblée des AHA).
- ▶ Les tentatives (peu concluantes) d'utiliser des biomarqueurs d'exposition aux SPD, tels que la concentration en ATCA urinaire maternel ; dans les études considérées, il est impossible de conclure sur la représentativité du ATCA urinaire pris comme marqueur de l'exposition aux seuls AHA ou à l'ensemble des SPD chlorés (Savitz, 2012)).
- ▶ Les difficultés de prise en compte de facteurs de confusion connus (tels que le tabagisme, le tabagisme passif, la consommation excessive d'alcool ...) pouvant interférer sur les issues de grossesse. De ce fait, dans le rapport OEHHA (2022), il est effectué une réanalyse de quelques études détaillées permettant la prise en compte de ces facteurs de confusion potentiels (alcool et tabac). Selon l'OEHHA, cette évaluation suggère qu'il était peu probable que la confusion due au tabagisme entraîne des estimations du risque relatif supérieures à 1,10, bien qu'une plus grande confusion dans certaines études ne puisse être exclue. L'impact de la plupart des autres facteurs de confusion potentiels est susceptible d'être plus faible que cela, bien qu'une fois de plus, des impacts plus importants ne puissent être exclus.
- ▶ Les expositions multiples et/ou cumulées à diverses SPD ne permettent pas le plus souvent d'identifier l'effet lié spécifiquement aux AHA. Par exemple, dans une étude cas-témoin en Nouvelle-Écosse et en Ontario (Canada), King *et al.*, (2005) ont constaté que la corrélation entre les concentrations totales d'AHA et de THM dans l'eau du robinet était de 0,81. Dans une vaste étude de cohorte sur l'exposition au SPD et le cancer de l'ovaire dans l'Iowa, Inoue-Choi *et al.* (2015) ont signalé des corrélations du même ordre de grandeur entre les niveaux de concentrations en AHA et en THM dans l'eau distribuée

(corrélations comprises entre 0,75 et 0,93). Dans ce contexte, il est impossible de différencier les effets foeto-embryonnaires liés spécifiquement aux AHA des effets liés aux autres SPD.

- ▶ L'hétérogénéité des événements cliniques pris en compte pour caractériser le développement embryo-foetal et les issues de grossesse (par exemple, retard de croissance intra-utérin, petit poids à la naissance, naissance prématurée, mort néonatale/mortinaissance/enfant mort-né, etc.) ne facilitent pas les comparaisons entre les études épidémiologiques.
- ▶ Les comparaisons multiples entre différentes variables utilisées pour estimer l'exposition et différents événements cliniques ne permettent pas d'exclure un effet du hasard dans les associations mises en évidence. Par exemple, dans une étude écologique, Hwang *et al.* (2008) ont examiné les associations entre les niveaux de THM dans l'eau distribuée en réseau municipal et 14 anomalies congénitales différentes. Dans une étude de cohorte prospective, Grazuleviciene *et al.* (2013) a obtenu des estimations du risque relatif pour trois effets cliniques différents (anomalies congénitales cardiaques, musculo-squelettiques et urogénitales), quatre expositions différentes (THM totaux, TCM, BDCM et DBCM), et quatre périodes différentes (les premier, deuxième et troisième mois, ainsi que le troisième trimestre de la grossesse). Comme le souligne l'OEHHA, tester plusieurs associations est approprié dans certaines situations, mais augmente la probabilité que des résultats statistiquement significatifs se produisent simplement en raison du hasard (Rothman, 1990). D'autre part, si un résultat particulier est systématiquement lié à l'exposition (variable d'intérêt) dans plusieurs études, qu'il y ait ou non plusieurs associations évaluées dans les études, cela augmente la probabilité que l'association entre l'exposition et ce résultat spécifique soit réelle. Par ailleurs, il est à noter que dans certaines études, les schémas dose-réponse semblaient être monotones ou presque monotones, et dans d'autres, ils étaient en forme de U (les estimations du risque relatif étaient plus élevées dans les catégories d'exposition faible et élevée que dans les catégories d'exposition moyenne), ou encore dans d'autres, ils étaient en forme de U inversé (les estimations du risque relatif étaient plus élevées dans les catégories d'exposition moyenne que dans les catégories d'exposition faible ou élevée).

6.2.2.2.2 Données issues d'études épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022

Afin de compléter les données de l'OEHHA, 14 autres articles (deux revues de la littérature – une enquête transversale – quatre enquêtes cas-témoins – sept articles portant sur deux cohortes distinctes) publiées entre 2018 et 2022 ont été analysés (Annexe 6) Il convient de noter que ces études épidémiologiques s'intéressent le plus souvent à l'impact des SPD totaux de l'eau de boisson, avec une analyse secondaire sur les AHA. Par ailleurs, les effets sur le développement embryo-foetal humain considérés varient fortement d'une étude à l'autre ; les principaux points relevés sont mentionnés ci-après.

■ Analyse des revues de la littérature (n=2)

En 2018, Mashau *et al.* publient une revue systématique de la littérature visant à préciser l'impact d'une exposition aux SPD (avec focus sur les THM, les AHA5 ou AHA9, les HAN, les halocétones, l'ion bromate et l'ion chlorate) sur diverses issues de grossesse, telles que les avortements spontanés fausses couches, une hypotrophie foetale, la prématurité, et un petit poids à la naissance. Des études observationnelles, prospectives ou rétrospectives, de type cohorte, cas-témoins et transversale, avec des femmes enceintes à tous les stades de la

grossesse (T1, T2, T3) ont été retenues. Il convient de noter que ces études épidémiologiques s'intéressent le plus souvent à l'impact de l'ensemble des SPD (réglementés ou non) pouvant être analysés dans l'eau de boisson ; l'impact spécifique des AHA sur la santé humaine fait alors l'objet d'une analyse secondaire. Dans ces études, l'exposition aux SPD a été estimée par différentes approches, telles que des mesures de concentration urinaire maternel en ATCA (pris comme biomarqueur d'exposition intégratif), des mesures des SPD totaux dans l'eau alimentant le domicile des femmes enceintes, ou des concentrations en SPD totaux déterminées lors du contrôle sanitaire dans l'eau du réseau public (données agrégées). Les facteurs de confusion potentiels ont été listés et les biais d'attrition (exclusion de données particulières pour l'analyse finale) ou de classement par rapport à l'exposition aux SPD ont été considérés. L'analyse finale de la littérature a été orientée vers une revue systématique plutôt que vers une méta-analyse à la vue de l'hétérogénéité des sources d'informations et de la méthodologie des études épidémiologiques.

Parmi les 32 publications analysées, seules 12 d'entre elles permettent une estimation de l'exposition aux AHA (les autres ciblant l'exposition aux THM). Cette analyse repose quasiment sur les mêmes études que celles analysées dans le rapport de l'OEHHA (2022). Cinq études ont considéré l'exposition aux AHA et le risque d'hypotrophie fœtale, quatre études le risque de prématurité, et cinq études le poids à la naissance, voir le petit poids à la naissance. Deux études ont aussi mentionné une exposition aux AHA et des avortements spontanés/fausses couches. Par ailleurs, la période d'exposition aux AHA a été ciblée sur le troisième trimestre de grossesse (T3) par quatre auteurs (Hoffmann *et al.*, 2008b ; Hinckley *et al.*, 2005 ; Wright *et al.*, 2004 ; Zhou *et al.*, 2012). Six études ont pris en compte de l'exposition pendant toute la grossesse (Savitz *et al.*, 2006 ; Maclehose *et al.*, 2008 ; Costet *et al.*, 2011 ; Grazuleviciene *et al.*, 2011 ; Horton *et al.*, 2011 ; Danileviciute *et al.*, 2012). Quant à Hoffmann *et al.* (2008a), il s'est intéressé au premier trimestre et à la durée totale de la grossesse, et Rivera-Nunez et Wright (2013) ont considéré le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre. Huit études ont été menées aux États-Unis, deux en Europe, une en France et une en Chine, pays où les conditions de désinfection chlorée de l'eau peuvent varier. Selon les études, le niveau d'exposition aux AHA hydriques variait de 0,1 à 75,9 µg.L⁻¹. Bien que les indicateurs de risque d'association (OR) ne soient pas statistiquement significatifs dans la grande majorité des études analysées, les auteurs concluent – de façon discutable - quant à l'existence d'une association positive et faible entre une exposition aux niveaux d'exposition aux AHA les plus élevés (ordre de grandeur : supérieur à 40 µg.L⁻¹) et des issues de grossesse défavorables telle qu'une hypotrophie fœtale ; leur impossibilité de conclure est plus formellement affirmée pour les autres SPD (AHA, HAN et TOX) sur les autres effets sur le développement foeto-embryonnaire et les autres issues de grossesse (Mashau *et al.*, 2018).

Plus récemment, Summerhayes *et al.* (2021) proposent une méta-analyse des enquêtes épidémiologiques ciblant l'exposition aux SPD durant la grossesse et l'hypotrophie fœtale (définie par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile dans une population donnée de même âge gestationnel). A ce jour, cette issue de grossesse défavorable associée aux SPD est celle qui ressort de la majorité des études épidémiologiques réalisées ; toutefois son origine peut être multifactorielle.

Les études épidémiologiques de prises en compte dans cette méta-analyse reposaient sur des estimations individuelles de l'exposition aux SPD (THM4, AHA5) à partir de mesures effectuées lors des études ou de l'utilisation de données du contrôle sanitaire de l'eau permettant de reconstruire une exposition individuelle des femmes enceintes. Les études basées sur des biomarqueurs ou estimations de doses internes en SPD n'ont pas été

retenues. De plus, dans les études analysées, la relation entre SPD et hypotrophie fœtale devait être caractérisée par un indicateur de risque relatif (rapport de côtes, rapport des risques, etc.) accompagnés de son intervalle de confiance à 95%. Les différentes catégories d'exposition mentionnées ont servi à examiner les relations exposition-réponse. Les études retenues ont été analysées selon les recommandations méthodologiques PRISMA. L'hétérogénéité statistique entre les études et le biais de publication potentiel a été recherchée. Des analyses en sous-groupes et de méta-régression ont été utilisées pour explorer les facteurs explicatifs des différences détectées. Par ailleurs, un score variant de 0 à 100 a été proposé pour évaluer la qualité méthodologique de chaque étude.

Compte tenu de l'hétérogénéité potentielle dans la mesure de l'exposition et d'autres facteurs qui pourraient influencer l'estimation de l'effet d'une étude à l'autre, un modèle à effets aléatoires basé sur le maximum de vraisemblance restreint (REML) (Raudenbush *et al.*, 2009) a été utilisé dans cette méta-analyse pour obtenir des rapports de cotes regroupés (OR) et permettre des comparaisons entre les différents niveaux d'exposition aux SPD (comparaison du niveau le plus élevée au plus bas). D'autres modèles (modèles GLST ou Generalized Least Squares for Trend) ont permis de convertir les différentes catégories d'exposition de toutes les études en pentes de régression permettant d'estimer l'effet d'une augmentation de 10 µg SPD.L⁻¹ sur l'hypotrophie fœtale (méthode de Grellier *et al.*, 2010). L'ajout de chaque étude dans le modèle en fonction de sa date de publication a permis d'évaluer les tendances des variations temporelles de l'exposition aux SPD. Un test d'asymétrie (funnel plot) (Fodor *et al.*, 2018) et le test d' Egger (Egger *et al.*, 1997) ont servi lors de la recherche de biais de publication, en lien avec la tendance des chercheurs à publier uniquement les études mesurant une association significative entre un facteur de risque et un effet sur la santé.

Compte tenu des critères d'inclusion, 16 études épidémiologiques (10 études de cohortes rétrospectives, trois études de cohortes prospectives, trois études cas-témoins) ont été incluses dans la méta-analyse ciblant l'hypotrophie fœtale et l'exposition aux THM4 ; neuf études ont été réalisées aux Etats-Unis (Bove *et al.*, 1995 ; Hinckley *et al.*, 2005 ; Hoffman *et al.*, 2008a ; Horton *et al.*, 2011 ; Kramer *et al.*, 1992 ; Kumar *et al.*, 2014 ; Porter *et al.*, 2005 ; Rivera-Nunez *et al.*, 2013 ; Wright *et al.*, 2003), trois au Canada (Dodds *et al.*, 1999 ; Levallois *et al.*, 2012 ; Martin, 2000), une à Taïwan (Yang *et al.*, 2007), une en Australie (Summerhayes *et al.*, 2012), une en Crète (Patelarou *et al.*, 2011) et une en France (Costet *et al.*, 2012). Le score moyen représentant la qualité méthodologique des études est de 61,2 (sur 100). Brièvement, une légère augmentation du risque d'hypotrophie fœtal est détectée à la suite d'une exposition aux THM4 (OR = 1,07 – IC95% = [1,03 ; 1,11]), au TCM (OR = 1,05 – IC95% = [1,01 ; 1,08]), du bromodichlorométhane (OR = 1,08 – IC95% = [1,05 ; 1,11]) et des THM4 bromés (OR=1,05 – IC95% = [1,02, 1,09]). De plus, le risque d'hypotrophie fœtale est plus marqué pour les THM4 dans les études de cohorte prospectives et cas-témoins par rapport aux cohortes rétrospectives. La méta-régression associée aux THM4 a montré des associations entre le risque d'hypotrophie fœtale et le score de qualité total des études. Par exemple, un OR de 1,03 (IC95% = [1,01 ; 1,06]) a été détecté pour chaque augmentation de 10 points du score de qualité de l'étude. La rigueur méthodologique accordée à cette méta-analyse conduit à considérer les résultats relatifs aux THM avec attention.

De plus, Summerhayes *et al.* (2021) considèrent qu'une augmentation de l'exposition aux THM4 par palier de 30 µg.L⁻¹ au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse tend à majorer le risque d'hypotrophie fœtale (OR = 1,02 – IC95% = [1,01 ; 1,04]) ; ce résultat était moins marqué avec des paliers de 10 µg.L⁻¹ (OR = 1,01 – IC95% = [1,00 ; 1,01]).

Concernant les AHA5, seulement six études ont permis d'investiguer leur exposition au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse et le risque d'hypotrophie fœtale ; cinq études ont été réalisées aux Etats-Unis (Hinckley *et al.*, 2005 ; Hoffman *et al.*, 2008a ; Horton *et al.*, 2011b ; Porter *et al.*, 2005 ; Rivera-Nunez *et al.*, 2013), et une au Canada (Levallois *et al.*, 2012). Sur ces six études, les odds ratios pris individuellement sont modérément élevés ; une association significative est observée uniquement avec les deux études de Levallois *et al.* (2012) (OR = 1,40 – IC95% = [1,04 ; 1,88]) et de Porter *et al.* (2005) (OR = 1,34 – IC95% = [1,05 ; 1,72]) qui présentent des niveaux d'exposition aux AHA5 relativement élevés (respectivement, 47,5 µg.L⁻¹ et 74,0 µg.L⁻¹). Lors de la méta-analyse, l'analyse de l'hétérogénéité (avec module HETRED du logiciel STATA -effets non expliqués par le seul fait du hasard) a conduit à rejeter l'étude de Horton *et al.* (2011), considérée comme à l'origine de valeurs aberrantes. Après la suppression de cette étude dans la méta-analyse, l'association entre l'exposition aux AHA5 lors du 3^{ème} trimestre de grossesse et l'hypotrophie fœtale est ressortie statistiquement significative (OR = 1,12 – IC95 % = [1,01 ; 1,25]). Aucun biais de publication n'a été détecté parmi les six études publiées.

Lors de cette méta-analyse, des analyses complémentaires ont été réalisées par Summerhayes *et al.* (2021) en considérant séparément l'impact de trois des AHA, à savoir l'ATCA, l'ADCA et l'ADBA, sur l'hypotrophie fœtale ; la même démarche méthodologique a été appliquée pour chacun d'entre eux. Aucun biais de publication n'a été détecté. L'analyse de l'hétérogénéité a conduit à identifier une hétérogénéité modérée (respectivement, I² = 47% pour l'ATCA et I² = 54% pour l'ADCA) et à exclure de l'analyse finale l'étude de Rivera-Nunez *et al.* (2013). Il est alors mis en évidence une association significative entre l'hypotrophie fœtale et une exposition lors du 3^{ème} trimestre de grossesse pour l'ATCA (OR = 1,21 – IC95 % = [1,07 ; 1,37]) et pour l'ADCA (OR = 1,12 – IC95 % = [1,25 ; 1,40]). Pour l'ADBA, cette association n'a pas été détectée après l'analyse groupée des trois études fournissant des données d'exposition à cet AHA (OR = 1,05 – IC95 % = [0,99 ; 1,12]).

De plus, Summerhayes *et al.* (2021) ont montré qu'une augmentation de l'exposition aux AHA5 par pallier de 10 µg.L⁻¹ et 30 µg.L⁻¹ au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse tend à majorer le risque d'hypotrophie fœtale (respectivement, OR = 1,02 – IC95% = [1,00, 1,04], et OR = 1,06 – IC95% = [1,01 ; 1,12]). Les risques les plus importants ont été détectés pour les études permettant d'estimer l'exposition à l'ADCA (pallier de 10 µg.L⁻¹ : OR = 1,08 – IC95% = [1,02 ; 1,15] ; pallier de 30 µg.L⁻¹ : OR = 1,27 – IC95% = [1,07 ; 1,51] et à l'ATCA (pallier de 10 µg.L⁻¹ : OR = 1,08 – IC95% = [1,01 ; 1,15] ; pallier de 30 µg.L⁻¹ : OR = 1,25 – IC95% = [1,02 ; 1,53]).

Malgré le nombre restreint d'études intégrées dans cette méta-analyse, la rigueur méthodologique de Summerhayes *et al.* (2021) (prise en compte du biais de publication, des facteurs de confusion, des trimestres d'exposition pendant la grossesse, un seul effet sanitaire considéré (hypotrophie fœtale)) tend à donner un poids certain aux résultats obtenus. Selon ces auteurs, l'impact des AHA5 (et aussi des THM4) sur l'hypotrophie fœtale mériterait d'être retenu et de faire l'objet d'autres investigations visant à mieux maîtriser l'estimation de l'exposition à chacun de ces SPD aux différents trimestres de la grossesse. Il serait également important de considérer la fenêtre exacte d'exposition pendant la grossesse, le type d'eau consommée et son mode de désinfection, et dans un autre domaine de différencier les naissances à terme des naissances prématurées. Le tableau 46 résume les conclusions sur les revues de la littérature.

Tableau 46 : Résumé des conclusions des revues de la littérature et/ou méta-analyses.

	Mashau <i>et al.</i> , 2018	Summerhayes <i>et al.</i> , 2021
Mise en évidence d'une relation entre exposition aux SDP / AHA et issues de grossesse ?		
Avortements spontanés / fausses couches	Oui	<i>Non considéré</i>
Hypotrophie fœtale	Oui	Oui
Prématurité	Non	<i>Non considéré</i>
Petit poids à la naissance	Non	<i>Non considéré</i>

■ Analyse des études épidémiologiques permettant une estimation de l'exposition aux AHA :

• Enquête transversale (n=1)

En 2019, en Afrique du Sud, Mashau *et al.* ont réalisé une enquête transversale sur 198 femmes enceintes, préalablement incluses dans une cohorte prospective évaluant l'impact de l'exposition aux SPD sur les issues de grossesse (cohorte de 1167 femmes enceintes constituée entre 2017 et 2018). Lors d'une consultation au cours du troisième trimestre de grossesse (entre 24 et 36 semaines) de ces 198 femmes enceintes, un prélèvement urinaire et un dosage de l'ATCA ont été effectués. Les concentrations mesurées ont ensuite été mises en regard des issues de grossesse enregistrées dans les maternités où les accouchements ont été effectués ; ces données ont été recueillies par Mashau *et al.* (2019) lors d'un entretien téléphonique. Une naissance prématurée a été définie comme survenant avant 37 semaines de grossesse, et une naissance au-delà du terme après 42 semaines de grossesse. Une hypotrophie fœtale a été associée à un enfant présentant un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile associé à son âge gestationnel à la naissance, en tenant compte également de son genre, de la parité et des paramètres anthropométriques (poids, taille) de la mère lors de la grossesse. Une consommation d'eau du robinet est mentionnée par 98.99% des femmes enceintes interrogées ; le volume moyen ingéré quotidiennement est de 1,43 L (extrêmes = 0,2 ; 2,8). L'ATCA est détecté dans les urines de 98% des femmes enceintes. Les concentrations en ATCA urinaire varient de 2 à 817 µg.L⁻¹ (médiane = 201 µg.L⁻¹) ; après ajustement sur la créatinine urinaire, les valeurs sont de 0,76 à 3,26 µg.g⁻¹ créatinine (médiane = 2,2 µg.g⁻¹ créatinine). Après ajustement sur les facteurs de risque connus de prématurité, d'hypotrophie fœtal et de petit poids à la naissance, aucune association significative n'est détectée entre la concentration urinaire en ATCA et les issues de grossesse considérées. Par ailleurs, les concentrations urinaires en ATCA en sont pas corrélées aux volumes d'eau ingérée déclarées par les femme enceintes (corrélation de Spearman rho = -0,0242 – p=0,7355).

• Enquêtes cas-témoins (n=4)

Les quatre enquêtes cas-témoins publiées entre 2018 et 2022 s'intéressent à l'impact d'une part de l'exposition hydrique aux AHA (et autres SPD) de la mère lors de la grossesse, et d'autre part la mortinaissance ou diverses malformations congénitales recensées aux Etats-Unis.

En 2018, Rivera-Nunez *et al.* s'intéressent à la mortinaissance observée dans 138 villes du Massachussets (Etats-Unis). Dans cet état la mortinaissance s'applique pour toute naissance à plus de 20 semaines de gestation et/ou pour tout fœtus de plus de 350 grammes. Chaque cas est identifié à partir des certificats de décès centralisés par le *Massachusetts Department of Public Health* (Boston), en s'appuyant sur la 9^{ème} classification internationale des maladies

(CIM-9) pour les cas observés sur la période 1998-1999, et sur la 10^{ème} (CIM-10) pour les cas observés sur la période 2000-2004. Pour chaque femme enceinte, l'exposition hydrique aux AHA au cours du deuxième trimestre de grossesse a été estimée en tenant compte des concentrations spécifiques en ATCA, ADCA, AMCA, AHA5 (et aussi THM4) mesurées dans l'eau distribuée à cette période dans les lieux de résidence de ces femmes, lors de contrôles systématiques effectués par le *Massachusetts Department of Environmental Protection*. Pour les femmes utilisant l'eau d'un puit privé (dont non traité par un désinfectant chloré), l'exposition aux AHA a été considérée comme nulle. Grâce à cette méthodologie, l'exposition maternelle aux SPD a pu être reconstituée pour les 2460 mortinaissances enregistrées entre 1998 et 2004 et les 24 600 témoins appariés (1 cas pour 10 témoins) identifiés à partir des certificats de naissance dans l'Etat du Massachusetts. Les concentrations hydriques en AHA5 sont corrélées à celles des THM4 et du TCM ; de même, les concentrations en ATCA et en ADCA sont corrélées à celles des DPB9, THM4 et TCM (r compris entre 0,7 et 0,9 – valeurs exactes non précisées dans la publication).

Après ajustement sur les facteurs de risque connus (ethnie maternelle, niveau éducationnel, statut marital, type d'eau consommée, concentration en THM4 et tabagisme), seule la mortinaissance par prématurité est significativement associée aux concentrations en ATCA (si [ATCA] compris entre 2,8 et 9,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$: adjOR = 5,30 (IC95% = [1,44 ; 19,39]) - si [ATCA] compris entre 9,9 et 16,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$: adjOR = 4,0 (IC95% = [1,01 ; 16,43]) - si [ATCA] compris entre 16,4 et 95,9 $\mu\text{g.L}^{-1}$: adjOR = 4,80 (IC95% = [1,12 ; 20,58])). Les auteurs n'excluent pas le hasard pour expliquer ce résultat, compte tenu du fait de l'absence de mesures individuelles d'exposition pour les femmes enceintes, d'informations sur les usages individuels de l'eau du réseau, la prise en compte dans l'étude du 2^{ème} trimestre de grossesse (et non de la fenêtre de vulnérabilité spécifique pour la mortinaissance identifiée par ailleurs entre 20-26 ou 36-42 semaines de grossesse) et l'absence de données sur un potentiel changement de domicile durant la grossesse.

Toujours au Massachusetts (Etats-Unis), Kauffman *et al.* se sont appuyés sur une étude en population (cohorte *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS)) pour réaliser deux études cas-témoins ciblant l'exposition hydrique au cours du premier trimestre de grossesse aux SPD (et aux AHA en particulier), d'une part les malformations congénitales craniofaciales (MCCF) (fentes labiales, fentes palatines, malformations oculaires, malformations auriculaires) (Kaufman *et al.*, 2018) d'autre part les malformations congénitales musculosquelettiques (MCMS) (Kaufman *et al.*, 2020).

L'étude relative aux malformations congénitales craniofaciales (Kaufman *et al.*, 2018) a considéré tous les 366 cas (et 371 malformations) observés dans 113 villes de plus de 500 habitants et disposant de données sur le contrôle sanitaire de l'eau distribuée sur la période 1999-2004 (concentrations en THM4, en AHA5, origines de l'eau et méthodes de désinfection utilisée). Chaque cas a été apparié à 10 témoins, en tenant compte de la semaine de conception, par tirage au sort parmi les naissances vivantes enregistrés au Massachusetts. Les malformations craniofaciales ont été définies sur la base de la CIM-9, observés chez des enfants nés entre 22 et 44 semaines de grossesse et pesant plus de 350 grammes ; les données ont été obtenues à partir des enregistrements faits dans le cadre du *Massachusetts Birth Defects Monitoring Program* intégrant 57 centres de naissance. Pour chaque cas et pour chaque témoin, l'exposition à neuf SPD a été estimée en se basant sur l'ensemble des concentrations en THM4 et AHA5 mesurées trimestriellement dans l'eau du réseau des communes de résidence des mères lors du premier trimestre de grossesse (adresse exacte de leur lieu de résidence non disponible) ; l'exposition aux SPD pour les femmes enceintes

utilisant l'eau d'un puit (non traitée) a été considérée comme nulle. Les médianes et les écarts interquartiles (en $\mu\text{g.L}^{-1}$) pour les neuf principaux SPD étaient les suivantes : SPD9 [69,1 ; 41,5 - 91,1], THM4 [43,7 ; 28,4 - 76,2], TCM [35,4 ; 15,7 - 50,2], THMBr [6,4 ; 4,6 - 9,4], BDCM [6,0 ; 4,3 - 8,0], DBCM [0,5 ; 0 - 1,2], AHA5 [22,9 ; 11,1 - 31,5], ATCA [11,3 ; 4,8 - 16,4] et ADCA [10,7 ; 5,0-14,0]. De fortes corrélations entre ces concentrations ont été observées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman (valeurs supérieures ou égales à 0,9) pour les paramètres suivants : SPD9 avec THM4, AHA5, TCM et ATCA ; pour AHA5 avec ATCA et ADCA ; pour THM4 avec le TCM; et pour THMBr avec BDCM. Des corrélations entre 0,7 et 0,9 ont été constatées pour les combinaisons suivantes : SPD9 avec ADCA ; AHA5 avec THM4 et TCM; THM4 avec ADCA et ATCA ; THMBr avec DBCM ; TCM avec ATCA et ADCA ; ATCA avec ADCA ; et entre BDCM et DBCM. Après analyse par régression logistique conditionnelle, il est détecté une association significative entre les fentes palatines sans fente labiale et les concentrations hydriques en AHA5 comprises entre 26,34 et 34,20 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (adjOR = 3,92 (1,07 ; 14,32) et entre celles des AHA5 comprises entre 34,20 et 94,62 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (aOR = 3,94 (1,08 ; 14,39)), après ajustement sur le genre de l'enfant et sur divers paramètres maternels identifiés comme facteur de risque pour les malformations craniofaciales (âge, prise de poids pendant la grossesse, ethnique, niveau éducationnel, statut marital, tabagisme, parité, nombre de grossesses menées à terme, type de soins et mode de financement des soins liés à la grossesse, revenus moyens dans la zone de résidence, antécédents familiaux de MCCF, induction du travail, complications lors du travail et de la délivrance, pathologies maternelles pendant la grossesse (score tenant compte d'un diabète I/II ou gestationnel, d'une hypertension artérielle chronique ou gravidique, de pathologies cardiovasculaires, d'éclampsie, oligo-/hydramnios), nombre de visites prénatales) et de facteurs relatifs à l'eau potentiellement consommée par les femmes lors de la grossesse (type d'eau, origine et type de traitement, concentration en THM4). De plus, des associations significatives avec les fentes palatines sans fentes labiales ont été observées pour l'ATCA (concentrations comprises entre 16,42 et 67,69 $\mu\text{g.L}^{-1}$) (adjOR = 3.56 (1.42 ; 8.90)) et aussi pour l'ADCA (concentrations comprises entre 14,01 et 38,89 $\mu\text{g.L}^{-1}$) (adjOR=2.54 (1.06 ; 6.05)). Selon Kaufman *et al.* (2018), cette étude est la première à considérer l'exposition aux AHA5 et les MCF ; elle doit donc être considérée avec attention. Là encore, les auteurs n'excluent pas des résultats significatifs dus au hasard, malgré la tentative de construction de matrices individuelles d'exposition aux SPD pour chaque femme enceinte (cas et témoin) ; les variations spatiales et temporelles / saisonnières des AHA5 dans les réseaux de distribution d'eau peuvent conduire à de mauvaises estimations des concentrations en AHA5 au robinet du domicile des femmes enceintes, et donc à une erreur sur leur niveau d'exposition (biais de classification pour les cas et témoins).

En 2020, Kaufman *et al.* focalisent leur recherche sur les MCMS enregistrées dans 78 villes de plus de 500 habitants, sur la période 1999-2004, dans le cadre du *Massachusetts Birth Defects Monitoring Program*. Au total, 182 cas et 187 MCMS ont été analysées. Les cas étaient associés à des naissances vivantes entre la 22^{ème} et 24^{ème} semaine de grossesse, pour des enfants pesant plus de 350 grammes. Les MCMS prises en compte étaient la réduction des membres supérieurs ou inférieurs, les hernies diaphragmatiques, les malformations groupées de la paroi abdominale, les gastroschisis et les omphalocèle ; ces MCMS ont été identifiées selon la CIM-9. Chaque cas a été apparié à 10 témoins identifiés par tirage au sort sur la liste des naissances répertoriées sur la même période d'étude au niveau du *Massachusetts Department of Public Health*, avec un appariement sur la semaine de conception et le lieu de résidence de la mère lors du 1^{er} trimestre de grossesse. L'exposition aux neuf SPD (THM4 et AHA5) a été effectuée avec la même méthodologie que celle utilisée dans l'étude de Kaufman

et al. (2018) sur les malformations craniofaciales. Les médianes et les écarts interquartiles (en $\mu\text{g.L}^{-1}$) pour les neuf principaux SPD étaient les suivantes : SPD9 [69,5 ; 44,0 - 93,2], THM4 [44,1 ; 29,1 - 61,3], TCM [35,8 ; 18,5 - 51,5], THMBr [6,4 ; 4,6 - 9,7], BDCM [6,0 ; 4,3 - 8,2], DBCM [0,5 ; 0 - 1,3], AHA5 [22,6 ; 12,0 - 31,3], ATCA [11,1 ; 5,6 - 16,1] et ADCA [10,6 ; 5,1 - 14,1]. De fortes corrélations entre ces concentrations ont été observées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman (valeurs supérieures ou égales à 0,9) pour les paramètres suivants : SPD9 avec THM4 et TCM ; pour AHA5 avec ATCA et ADCA ; pour THM4 avec le TCM; et pour THMBr avec BDCM. Des corrélations entre 0,7 et 0,9 ont été constatées pour les combinaisons suivantes : SPD9 avec ADCA ; AHA5 avec THM4 et TCM; THM4 avec ADCA et ATCA ; THMBr avec BDCM. Après analyse par régression logistique conditionnelle, il est détecté une association significative entre les MCMS (« toutes causes ») et la gamme de concentrations en SPD9 [60,1 ; 79,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$] (adjOR = 2.70 – IC95% = [1,06 ; 6,88]) après ajustement sur l'âge de la mère, le niveau éducationnel maternel, son statut marital, le mode de financement des soins liés à la grossesse, le niveau de revenus moyens dans la zone de résidence, l'origine et le type de traitement de l'eau ; cette association n'est pas retrouvée pour les gammes de concentrations inférieures (34,0 ; 60,1) ou supérieures ((79,8 ; 97,7) et (97,7 ; 180,2)). Il est également détecté une association significative entre les hernies diaphragmatiques et la gamme de concentrations en SPD9 [56,1 ; 89,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$] (adjOR = 5,43 – IC95% = [1,43 ; 20,69]) après ajustement sur les paramètres cités précédemment ; cette association n'est pas retrouvée pour la gamme de concentrations supérieure (89,1 ; 180,2). Aucune association entre les MCMS et les concentrations en AHA5 ou pris individuellement n'a été détectée. Les auteurs soulignent que cette étude est la seule à investiguer l'impact potentiel des AHA5 sur les MCMS. De plus, ils insistent sur la rigueur méthodologique appliquée pour estimer l'exposition aux SPD des femmes enceintes pendant leur premier trimestre de grossesse, et s'interrogent sur la pertinence des AHA5 (et aussi des THM4) pour évaluer les effets reprotoxiques dans les études épidémiologiques. L'absence de données individuelles d'exposition pourrait être à l'origine de biais de classement des cas et des témoins, et à une perte de puissance lors de l'analyse des données. La non-prise en compte des variations spatiales et temporelles / saisonnières des AHA5 dans les réseaux de distribution d'eau mentionnée dans Kaufman *et al.* (2018) est également évoquée.

Dans une autre étude réalisée aux Etats-Unis, Weyer *et al.* (2018) ciblent les malformations orofaciales (fentes) enregistrées lors de la NBDPS, sur la période 1997-2011. Les 680 cas sont définis comme étant des enfants nés-vivants, des enfants mort-nés et des interruptions volontaires de grossesse diagnostiquées avec une ou plusieurs des malformations congénitales retenues pour cette étude et classées selon les critères de la *British Paediatric Association*. Les 1826 témoins sont identifiés comme des naissances-vivantes sans malformations congénitales, enregistrées dans les maternités participant à l'étude NBDPS dans huit états américains (Arkansas, Géorgie, Iowa, Massachusetts, New York, Caroline du Nord, Texas et Utah) pour lesquels des données sur la qualité de l'eau distribuée étaient disponibles. Pour chaque sujet, des entretiens téléphoniques avec la mère ont permis de recueillir des données sur les caractéristiques socio-démographiques et professionnelles parentales, le mode de vie familial et l'alimentation, les antécédents de malformations congénitales, le mode de suivi de grossesse, et le lieu de résidence maternelle dans les trois mois précédant la conception et durant la grossesse. De plus, pour la période 2000-2005, un questionnaire complémentaire a permis de caractériser les volumes et type d'eau consommée par les mères (eau embouteillée, eau du réseau et/ou puits privé - domicile et lieu professionnel ou de formation), la présence (ou non) de dispositifs de traitement d'eau individuel (en différenciant les dispositifs avec filtres à charbon actif et membranes, et en

précisant la fréquence de remplacement), la quantité d'eau consommée par jour et les autres usages quotidiens de l'eau (bains, douches, lavage de la vaisselle, natation). Pour l'estimation de l'exposition aux SPD en général et aux THM4 et AHA5 en particulier, ces auteurs ont pris en compte ces données de consommation d'eau déclarées par les mères incluses dans cette étude cas-témoins, mais aussi les données de surveillance du système d'eau public (sélectionnées par géocodage à partir des adresses de résidence déclarées par les mères), en tenant compte des fluctuations temporelles et spatiales des concentrations de SPD. Un algorithme de calcul a permis d'estimer un niveau d'exposition individuelle aux SPD, pour chaque mère au cours du mois précédant la conception et lors du premier trimestre de grossesse (période identifiée comme critique pour les malformations orofaciales). Cette approche a visé à minimiser le risque de biais de classification des sujets. Cependant, la fréquence du contrôle sanitaire américain impose des prélèvements trimestriels dans les réseaux alimentant les grandes agglomérations, et des prélèvements annuels sur les autres réseaux. De ce fait, pour certains cas et témoins, les données d'analyses couvrant précisément la période de conception et de grossesse n'étaient pas disponibles ; des données moyennes pondérées utilisant tous les résultats d'analyses disponibles ont alors été utilisées pour estimer l'exposition aux SPD.

Lors de l'analyse finale, après ajustement sur les facteurs de confusion connus, il n'est pas observé d'association entre d'une part les malformations congénitales orofaciales (MCOF), et les expositions calculées aux THM (THM4 ou pris individuellement) ou aux AHA5. En revanche, des associations significatives inverses sont constatées entre les expositions hydriques calculées à certains SPD et certaines malformations congénitales orofaciales, à savoir :

- l'AMCA (concentrations inférieures à la moitié de la dose maximale tolérée dans l'eau (ou MCL = Maximum Contaminant Level) (soit $35 \mu\text{g.L}^{-1}$) et les fentes palatines (FP) (OR = 0,5 [IC95% = 0,3 ; 0,9]) ;
- l'AMBA (concentrations détectées dans l'eau – pas de MCL) et d'une part « toutes les fentes orofaciales » (OR = 0,7 [IC95% = 0,5 ; 0,9]) et d'autre part les FP (OR = 0,3 [IC95% = 0,1 ; 0,6]) ;
- l'ADBA (concentrations détectées dans l'eau – pas de MCL), et d'une part les « fentes orofaciales isolées » (OR = 0,7 [IC95% = 0,5 ; 0,9]) et d'autre part les FP (OR = 0,5 [IC95% = 0,2 ; 0,9]).

Dans cette étude, l'attention accordée à tous les facteurs permettant aussi bien de réduire (types d'eau consommée, filtres ...) que de majorer (variations spatio-temporelles dans les réseaux publics de distribution d'eau) l'exposition aux SPD est à souligner ; elle vise à obtenir des données d'exposition représentatives pour chaque mère lors de sa grossesse, et donc à réduire le risque de biais de classification fréquemment mentionnés dans les études écologiques ciblant les SPD. Cependant, les résultats obtenus par Weyer *et al.* (2018) avec l'AMCA, l'ABMA et l'ADBA, sous-entendant un effet protecteur de ces SPD, ne sont pas cohérents avec les données toxicologiques sur modèle animal et ceux obtenus à partir d'autres études épidémiologiques. De plus, ils sont en contradiction avec ceux de Kaufman *et al.* (2018) dont l'étude s'est appuyée sur le seul registre des malformations congénitales orofaciales de l'Etat du Massachusetts.

- **Enquêtes de cohorte (n=7)**
 - **Cohorte INMA (INfancia y Medio Ambiente [Environment and Childhood]) - Espagne**

Partant du principe que le développement du cerveau fœtal est particulièrement sensible aux contaminants environnementaux, Villanueva *et al.* (2018) explorent l'impact d'une exposition maternelle aux SPD (THM4 et AHA9) pendant la grossesse sur le développement neuropsychologique (DN) de l'enfant à 1 an et à 4 - 5 ans. Cette étude s'appuie sur la cohorte mères-enfant constituée dans quatre régions d'Espagne (Asturie, Guipuscoa, Sabadell et Valence) dans le cadre du Projet INMA (*INfancia y Medio Ambiente*) (Guxens *et al.*, 2012). Les critères de recrutement étaient l'âge maternel (supérieur à 16 ans), un accouchement prévu dans les maternités participant à l'étude, une grossesse unique sans procréation médicalement assistée. Le recrutement des mères a eu lieu entre 2003 et 2008, au cours du premier trimestre de grossesse (494 dans les Asturies, 638 à Guipuscoa, 657 à Sabadell et 827 à Valence) ; elles ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à l'accouchement. L'évaluation neuropsychique à un an a porté sur 2365 enfants, soit 475 enfants (96% de l'échantillon initial de cette région) dans les Asturies, 599 (94%) à Guipuscoa, 583 (89%) à Sabadell et 708 (86%) à Valence, et l'évaluation neuropsychique à 4-5 ans a concerné 2028 enfants, soit 453 dans les Asturies, 505 dans Guipuscoa, 514 à Sabadell et 556 à Valence. L'exposition aux THM4 a été déterminée à partir de données du contrôle sanitaire réglementaire effectuée dans les quatre régions et de l'analyse de prélèvements spécifiques faits au robinet dans les zones d'étude ; ces mesures ont été effectuées à différentes périodes (2004-2008 (Asturies), 2006–2008 (Gipuzkoa), 2004–2006 (Sabadell) et 2004–2005 (Valence)), correspondant à la période incluant les dates de conception minimales et maximales des femmes incluses dans l'étude. L'exposition aux AHA9 a été estimée à partir des données du contrôle sanitaire existant uniquement dans la région de Guipuscoa (264 mesures effectuées dans 26 points d'échantillonnage entre 2007 à 2011) ; seules les concentrations en ATCA, ADCA et AHA9 ont été retenues. Ces concentrations en THM et AHA ont permis de modéliser l'exposition des femmes, de la conception jusqu'à l'accouchement. Il est à noter que l'estimation des niveaux n'a pas été possible pour toutes les grossesses suivies en raison de données hydriques manquantes dans certaines communes, et/ou de l'adresse de résidence ou de l'âge gestationnel non précisés pour certaines femmes. De plus, l'intégration dans les modèles de facteurs d'absorption a permis d'intégrer dans l'estimation de l'exposition totale aux THM4 les apports liés à des douches ou des bains ; l'absence de facteurs d'absorption pour les AHA9 a conduit à estimer l'exposition à ces substances en considérant uniquement les apports par l'eau de boisson. Le DN de l'enfant a été évalué à un an par le test de *Bayley Scales of Infant Development* (avec échelle du score mental et du score psychomoteur), et à 4-5 ans par le test *Mc Carthy Scales of Children's Abilities* (score pour échelle verbale, performance manuelle, mémoire, et fonctions motrices) ; les tests ont été pratiqués par des psychologues expérimentés.

Lors de l'analyse, les paramètres parentaux et prénataux (pour la mère : âge, taille, poids avant grossesse, niveau éducationnel, statut marital, parité, pays de naissance (Europe ou autre), tabagisme et alcool pendant la grossesse, prise de poids pendant grossesse, catégories socio-professionnelles, quotient intellectuel (déterminé par le test WAIS-III), utilisation de Javel pendant la grossesse - pour le père : poids) pouvant influencer sur l'évaluation neuropsychologique ont été intégrés comme co-variables dans les modèles de régression.

Une association significative positive inattendue entre la concentration en ADCA dans l'eau consommée par les mères et le score évaluant le DN de l'enfant à un an (score mental) a été

observée (+1,78 (IC95% = 0,12 ; 3,45)) ; de plus, cet effet est plus marqué chez filles que chez les garçons ($p = 0,07$). Cependant, cette association avec l'ADCA n'est pas retrouvée lors de l'évaluation du DN à 4-5 ans (+0,91 (IC95% = -0,81 ; +2,62)).

Aucune association entre l'ATCA ou les AHA totaux et le DN à un an (score mental) n'est détectée. Il est également noté une absence d'association entre les concentrations en THM dans l'eau consommée par les mères et les scores obtenus aux tests évaluant le DN des enfants (score DN à 4-5 ans et THM totaux égal à -0,54 (IC95% = -1,03 ; -0,05) - score DN à 4-5 ans et THM bromés égal à -0,64 (IC95% = -1,16 ; -0,12)).

Dans l'étude de Villanueva *et al.* (2018), une méthodologie sérieuse a été mise en place pour modéliser l'exposition des femmes enceintes aux SPD et aux AHA en particulier ; les types d'eau (robinet, embouteillée) consommée, ainsi que leur concentration en AHA9, ont été pris en compte au niveau individuel. Ainsi, dans la région ayant des données sur les concentrations hydriques en AHA9, seulement 64% des mères déclarent consommer à domicile l'eau du robinet sans filtration, et 11% après filtration, les autres mères consommant de l'eau embouteillée ; hors domicile, 21% des mères ont déclaré consommée l'eau du robinet non filtrée et 79% de l'eau embouteillée. Par ailleurs, cette étude est la première à s'intéresser à une éventuelle association entre l'exposition de la mère pendant la grossesse aux AHA9 et au DN de l'enfant. Comme le soulignent les auteurs, ses résultats demandent toutefois à être confirmés.

- **Cohorte XGDBP (*Xiaogan Disinfection By-Products birth cohort*) – Chine**

Plusieurs autres études reposent sur la cohorte prospective chinoise XGDBP, constituée de couples mères-enfants, et dont les premiers résultats ont été publiés en 2019 par Wang *et al.*, Il s'agit de la première cohorte prospective à utiliser des biomarqueurs (sanguins et urinaires) mesurés à différents temps de la grossesse (« début » = moins de 14 semaines, « milieu » = de 14 à 27 semaines, « fin » = plus de 27 semaines) pour évaluer l'impact d'une exposition aux SPD de l'eau sur la croissance fœtale et le développement de l'enfant. Entre 2015 et 2017, 1876 femmes enceintes de moins de 14 semaines ont été incluses dans l'étude. Les critères d'inclusion étaient un âge compris entre 18 à 40 ans, avoir une grossesse unipare, ne pas présenter de pathologies endocriniennes (diabète, dysthyroïdie) ou psychiatriques ; tout avortement spontané ou provoqué, enfant mort-né à un stade peu avancé de la grossesse a constitué un critère d'exclusion. Les données ont été recueillies par questionnaire en face-à-face, ciblant les données sociodémographiques (âge, niveau éducationnel, race, statut marital, revenus du foyer), le tabagisme, la consommation d'alcool, les expositions professionnelles, les habitudes alimentaires, l'état de santé, le poids, la taille, et les habitudes en termes de consommation d'eau. Les concentrations en THM4 et deux AHA (ADCA et ATCA) dans l'eau du réseau de la ville de Xiaogan ont été mesurées à partir de 192 prélèvements réalisés mensuellement (entre mars 2015 et juin 2016), en six points du réseau, et susceptibles de refléter les variations spatio-temporelles pouvant survenir lors de l'étude.

Dans cette cohorte XGDBP, plus de 84% des femmes interrogées déclarent utiliser l'eau du robinet pour différents usages, mais seulement 35,8% l'ont utilisé comme eau de boisson dans les sept jours précédant les prélèvements biologiques. Sont également considérées le type d'eau consommée (eau filtrée ou non, bouillie ou non), ainsi que la pratique d'activités de natation dans la semaine précédant les prélèvements biologiques (sang et urines) ; l'intervalle de temps avec le dernier bain/douche est aussi noté. Les concentrations médianes en THM4, THM bromés, BDCM et TCM, ADCA et ATCA dans l'eau du réseau distribuée sont

respectivement de 7,1 ; 2,9 ; 1,7 ; 4,2 ; 3,4 et 8,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Un effet « saison » important, marqué par des variations de concentrations des SPD entre les mois, est rapporté.

Sur les 4304 prélèvements sanguins effectués, les concentrations médianes en THM4, THM bromés, BDCM et TCM sont respectivement de 17,1 ; 3,9 ; 0,81 et 10,1 ng.L^{-1} . Dans les 4365 prélèvements urinaires, les concentrations médianes (écarts interquartiles) en ADCA et ATCA sont respectivement de 7,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (4,2 ; 9,8) et de 1,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$ (0,96 ; 2,6) ; ces SPD ont été quantifiés dans plus de 75% des prélèvements biologiques. Des modèles de régression mixtes à effet fixé ont été réalisés avec ajustement sur des paramètres maternels (âge, indice de masse corporel, niveau éducationnel, revenus du foyer, usages de l'eau) ; le régime alimentaire (végétarien), le moment des prélèvements biologiques et la saison ont été introduits dans les modèles comme des facteurs avec variation temporelle pour être en accord avec les variations saisonnières en SPD observées dans les réseaux de distribution d'eau. Les modèles obtenus mettent en évidence une tendance monotone à la hausse pour les concentrations sanguines en TCM, BDCM, Br-THM et THM et les concentrations urinaires en ADCA, alors qu'une tendance à la baisse de l'ATCA urinaire tout au long de la grossesse est notée. De plus, une association positive est constatée entre la concentration urinaire en ATCA et d'une part l'utilisation d'eau du robinet, et d'autre part le volume d'eau ingéré. Par ailleurs, des concentrations en ADCA plus faibles sont mesurées sur les prélèvements urinaires effectués les après-midis, comparativement aux prélèvements des matins, et d'autre part chez les femmes âgées de moins de 25 ans comparativement à celles âgées de 25 à 29 ans ; selon les auteurs, des prises hydriques variables tout au long de la journée et une excrétion urinaire impactée expliqueraient ces résultats. De plus, Wang *et al.* (2019) ont évoqué des activités enzymatiques majorées impliquant le cytochrome P450 et la GST et dépendantes de l'âge des individus, pour expliquer une métabolisation accrue des SPD et conduisant à cette élévation des concentrations en ADCA.

Au terme de ce volet ciblant les niveaux d'exposition aux SPD des femmes de la cohorte XGBPD, Wang *et al.* (2019) insistent sur la variabilité et la non concordance des concentrations mesurées dans l'eau et au niveau sanguins et urinaires chez les femmes enceintes. Ils concluent qu'un seul point de mesure peut conduire à un biais de classement des individus, et est donc insuffisant pour étudier sous un angle épidémiologique l'impact de ces substances sur les issues de grossesse. Ce constat apporte du poids aux résultats obtenus par la suite à partir de la cohorte XGBPD dans laquelle l'exposition aux SPD a été mesurée à partir de biomarqueurs déterminés à chaque trimestre de grossesse. Compte tenu de la variabilité des sources hydriques d'exposition et de leur demi-vie d'élimination biologique très courte des AHA, ces biomarqueurs sont reflets d'une exposition récente aux AHA à différents temps de la grossesse. Même si les trois points de mesure paraissent encore insuffisants pour être réellement représentatif d'une exposition continue tout au long de la grossesse, ils amènent une information pertinente.

Pour conclure, cette cohorte prospective mérite d'être considérée avec attention compte tenu du nombre important de sujets inclus, des mesures répétées permettant de quantifier les concentrations en SPD (et en particulier deux AHA, l'ADCA et l'ATCA) dans l'eau du réseau de Xiaogan, des deux biomarqueurs intégratifs utilisés pour estimer l'exposition des femmes enceintes ; elle constitue un support adapté pour investiguer les effets reprotoxiques et les impacts des SPD sur les issues de grossesse.

La cohorte XGDBP (Wang *et al.*, 2019) décrite précédemment a également servi de support à des études d'ordre mécanistique. Ainsi, Liu *et al.* (2020) se sont intéressés à trois paramètres biologiques urinaires du stress oxydant (8-OHdG, HNE-MA et la 8-iso-prostaglandine F2 α (8-

isoPGF2-2 α)) ; ces trois paramètres ont par ailleurs été associés à des impacts sur les issues de grossesse telles qu'une pré-éclampsie (Aouche *et al.*, 2018), une prématurité (Ferguson *et al.*, 2015) et des retards de croissance intra-utérine (Kamath *et al.*, 2006 ; Hracsko *et al.*, 2008). A partir des données de 1760 femmes enceintes incluses dans la cohorte XGDBP (Wang *et al.*, 2019), Liu *et al.* (2020) ont constaté une variation de ces marqueurs de stress oxydant en fonction des trois trimestres de la grossesse. Une corrélation marquée entre les marqueurs du stress oxydant et les concentrations urinaires en AHA (ADCA et ATCA) a été détectée ; elle était plus élevée pour les mesures effectuées en début de grossesse (T1). De plus, à partir de modèle de régression et après ajustement sur l'âge maternel, son indice de masse corporel avant la grossesse, son niveau éducationnel, les revenus du foyer, le nombre de grossesses, le genre de l'enfant, la période de la journée pour le prélèvement urinaire maternel, il est noté :

- une association significative et croissante entre les marqueurs de stress oxydant (8-OHdG, HNE-MA et 8-isoPGF2-2 α) déterminés aux trois trimestres de grossesse et les concentrations urinaires en ADCA ($p < 0,001$) ;
- une association significative et croissante entre les marqueurs de stress oxydant (8-OHdG, HNE-MA et 8-isoPGF2-2 α) et les concentrations urinaires en ATCA ($p < 0,001$), accompagnée d'une relation dose-réponse détectable uniquement chez les femmes enceintes ayant une créatininurie normale.

Liu *et al.* (2020) s'appuie sur ces résultats pour évoquer l'implication des SPD (THM et AHA, sans distinction) dans l'induction d'un mécanisme de type oxydant à l'origine d'impacts sur les issues de grossesse. Leur conclusion est toutefois prudente compte tenu des niveaux d'exposition moyennement élevés aux SPD, de la non-prise en compte lors de l'analyse du régime alimentaire et de l'activité physique (deux facteurs de confusion potentiel selon Ferguson *et al.*, 2015) et du bas niveau socio-économique d'une grande partie des femmes de la cohorte XGDBP.

Considérant que les SPD de l'eau sont susceptibles d'induire des effets sur le développement foeto-embryonnaire variables selon le génotype maternel, Yang *et al.* (2019) ont ciblé leurs recherches sur le polymorphisme du cytochrome CYP2E1 (rs915906, rs2031920 et rs3813867) et de la GSTZ1 (rs7975). A partir d'un sous-échantillon de la cohorte XGDBP (Wang *et al.*, 2019), ces auteurs ont recherché chez 498 femmes enceintes des variants identifiés comme interférant dans le métabolisme des SPD. Dans un second temps, des analyses de régression multivariée ont permis de mettre en évidence une association significative entre les concentrations urinaires en ATCA et d'une part la diminution du poids à la naissance [entre Q1 et Q4 = -93,19 g (IC95% : -155,52 ; -30,86) ($p = 0,003$)], et d'autre part l'index pondéral (défini à partir du poids, de la taille de naissance et de l'âge gestationnel) [Q2 (-0,006 kg.m³), Q3 (0,07 kg.m³) et Q4 (0,07 kg.m³) ($p = 0,004$)]. En revanche, aucune association n'a pu être établie entre l'ATCA urinaire et la taille à la naissance ou l'âge gestationnel ou l'hypotrophie fœtale. Des effets d'interaction ont toutefois été détectés, après ajustement sur les facteurs suivants : l'âge maternel, l'indice de masse corporelle avant la grossesse, la prise de poids pendant la grossesse, le niveau éducationnel de la mère, les revenus du foyer, le genre de l'enfant et son âge gestationnel. Ces analyses d'interaction ont montré que l'association entre les concentrations urinaires en ATCA et une diminution du poids à la naissance a été observé que chez les sujets présentant le CYP2E1 rs3813867 GC/CC versus GG ($p_{\text{interaction}} = 0,07$). De plus, les associations de l'ATCA urinaire avec une diminution de la taille à la naissance, de l'indice pondéral et de l'âge gestationnel ont été observé uniquement chez les sujets avec GSTZ1 rs7975 GA/AA versus GG ($p_{\text{interaction}} = 0,07$; 0,02 et 0,02,

respectivement). Selon les auteurs, la prise en compte du polymorphisme génétique est indispensable lors des études épidémiologiques évaluant l'impact des SPD (dont les AHA) sur les issues de grossesse ; selon les variants présents chez la mère, la métabolisation de ces SPD va varier et leur élimination urinaire sous forme d'ATCA limiterait leur impact sur le développement embryo-fœtal. Cependant, ces résultats sont en contradiction avec ceux de Levallois *et al.* (2016), pour qui les polymorphismes maternels CYP2E1 rs3813867 et rs2031920 n'ont pas modifié les associations entre les niveaux d'exposition de femmes enceintes québécoises aux THM et aux AHA, et la survenue d'hypotrophie fœtale. Selon Yang *et al.* (2019), ces résultats divergents s'expliqueraient par les différences des niveaux d'exposition aux SPD dans les deux études, la présence de biais de classement et en fonction des variants génétiques maternels une sensibilité différente aux effets de l'exposition prénatale au SPD sur les issues de la naissance.

Par la suite, toujours sur la cohorte XGBPD, Sun *et al.* (2020) investiguent un volet encore peu exploré dans les études épidémiologiques, à savoir l'impact de la période d'exposition (T1, T2, T3) sur le développement embryo-fœtal. Selon ces auteurs, les résultats contradictoires ou non concluants obtenus avec diverses études épidémiologiques pourraient être liés aux différentes périodes de la grossesse considérées lors de ces études. Considérant que l'ADCA et l'ATCA sont des biomarqueurs potentiels de l'ingestion de SPD présents dans l'eau chlorée (Wang *et al.*, 2014 ; Weisel *et al.*, 1999), Sun *et al.* (2020) ont recherché dans la cohorte XGDBP si ces biomarqueurs sanguins et urinaires, mesurés en début, milieu et fin de grossesse, étaient associés à une hypotrophie fœtale, à un faible poids de naissance et à un accouchement prématuré. Les dosages de ces deux AHA ont été réalisés sur les urines de 1497 femmes enceintes à T (soit 90,2% des sujets inclus dans la cohorte), sur 1342 femmes enceintes (80,8%) à T2 et sur 1112 femmes enceintes (66,9%) à T3 ; l'ADCA et l'ATCA ont été détectés dans plus de 76,5% des échantillons urinaires. Les concentrations en ATCA (médiane = 2,28 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine urinaire – écart interquartile = 1,41 - 4,34) étaient plus élevées à T1, et celles de ADCA plus élevées à T3 (médiane = 9,27 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ créatinine urinaire – écart interquartile = 6,97-12,85). Après ajustement sur les facteurs de confusion connus (Wang *et al.*, 2019) et analyse par modèle quadratique à effets mixtes et analyse de sensibilité, aucune période de vulnérabilité maximale aux SPD lors de la grossesse ne ressort clairement. La seule association significative est constatée entre des concentrations sanguines élevées en TCM (7,46 – 13,46 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$) entre la 23^{ème} et la 34^{ème} semaine de grossesse et une hypotrophie fœtale (RR = 2,61 – IC95% = [1,15 ; 5,92]). Aucune association statistiquement significative n'est observée entre les concentrations urinaires en ADCA ou ATCA à T1, T2 ou T3, et une naissance prématurée, une hypotrophie fœtale, ou un faible poids de naissance (RR faiblement augmenté (inférieurs à 2), mais non significatif). Selon les auteurs, cette absence d'association pourrait s'expliquer par les faibles concentrations en ATCA détectés dans les urines, reflet d'une exposition faible aux AHA.

En 2021, toujours sur la cohorte XGBPD, Liu *et al.* se sont intéressés à l'impact des SPD (dont les AHA) sur un paramètre fœtal peu considéré lors des études consacrées aux SPD : la croissance intra-utérine, évaluée à partir de mesures échographiques du fœtus à T2 et T3 de la grossesse ; un z-score est ainsi défini à partir de mesures de la circonférence abdominale, du tour de tête, du diamètre bipariétal, de la longueur du fémur, et de la taille et du poids estimés (algorithme Hadlock). Le suivi de grossesse avec échographie à T2 et T3 a été effectué pour respectivement 1301 (85,8%) des femmes enceintes de la cohorte XGBPD et 1082 (71,4%). Après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels (Wang *et al.*, 2019), les modèles linéaires à effets mixtes ont montré une diminution du z-score de la circonférence abdominale fœtale entre les terciles des concentrations de THM bromés sanguins (THM-Br =

somme de BDCM, DBCM et TBM) et les THM totaux (Chloroforme + THM-Br) ($p < 0,01$). Selon les auteurs, une exposition *in utero* aux THM, en particulier au cours du premier trimestre (fenêtre de vulnérabilité potentielle), était associée à une circonférence abdominale fœtale réduite (paramètre retenu comme pertinent pour évaluer la croissance intra-utérine) ; ils soulignent également que cet effet peut être observé même à de faibles niveaux d'exposition aux THM (situation caractérisant la cohorte XGBDP). En revanche, aucune association avec l'ADCA ou ATCA urinaire n'a été détectée avec les différents paramètres permettant de suivre la croissance fœtale.

En 2021, la cohorte XGBPD a également servi de support à une étude sur l'impact de l'exposition *in utero* aux SPD sur le développement neurocomportemental du nouveau-né (Liu *et al.*, 2021). Sur un sous-échantillon de 438 couples mères-enfants, ces auteurs ont recherché un lien entre les concentrations médianes en THM sanguins (chloroforme = $4,3 \mu\text{g.L}^{-1}$; THM totaux = $7,4 \mu\text{g.L}^{-1}$) et en AHA (ADCA = $3,5 \mu\text{g.L}^{-1}$), en ATCA urinaires (ATCA = $10,1 \mu\text{g.L}^{-1}$) – considérés comme des biomarqueurs d'expositions aux SPD hydriques - et les résultats au test adapté *Neonatal Behavioral Neurological Assessment* (NBNA)- réalisé au 3^{ème} jour de l'enfant. Ce test neurocomportemental a permis pour évaluer le comportement (passif – actif) et les réflexes primaires du nouveau-né ; il a été réalisé par deux pédiatres ne connaissant pas le niveau d'exposition de la mère aux SPD. Après ajustement sur l'âge maternel, son indice de masse corporelle avant la grossesse, son niveau éducationnel, son tabagisme, sa consommation d'alcool et d'acide folique pendant la grossesse, le mode de délivrance, les revenus du foyer, le genre de l'enfant, les auteurs ont constaté que les concentrations sanguines en BDCM à T1 étaient inversement associés aux scores NBNA (résultats exprimés en pourcentages - comparaison des terciles BDCM extrêmes = $-28,1 \%$ (IC à 95 % : $-55,2 \%$, $-0,88 \%$) ; $p = 0,043$). De plus, après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels, Liu *et al.* (2021) ont également décrit une association significative inverse entre les concentrations urinaires en ATCA à T3 et le score au test NBNA ($p = 0,053$) (résultats exprimés en pourcentages - comparaison des terciles ATCA extrêmes = $-32,9 \%$ (IC à 95 % : $-64,7 \%$, $-1,0 \%$) ; $p = 0,046$) ; cette relation était plus marquée chez les garçons que chez les filles, et observée préférentiellement pour les mères âgées de plus de 25 ans. Cette association n'est pas maintenue lorsque les teneurs en ATCA mesurées à T1 et T2 sont incluses dans le modèle d'analyse (respectivement, $p_{\text{type 3}} = 0,066$ et $0,053$). Il est à noter qu'une très grande majorité des enfants inclus ($n = 490 - 93,3\%$) avaient un test NBNA normal (score compris entre 37 et 40). De plus, lors des analyses neurocomportementales de l'enfant, il est fréquent de prendre en compte des facteurs de confusion tels que le quotient intellectuel maternel, les habitudes alimentaires et les co-expositions à d'autres contaminants environnementaux ; or ceci n'a pas été intégré dans l'étude de Liu *et al.* (2021). Par ailleurs, suite à une analyse de médiation²¹, Liu *et al.* (2021) ont également souligné que les scores NBNA n'étaient pas conditionnés par les teneurs urinaires en trois marqueurs du stress oxydant (8-OHdG, HNE-MA et 8-isoPGF2-2 α) étudiés par ailleurs dans la cohorte XGBPD (Liu *et al.*, 2020). Comme mécanisme d'action des SPD sur le neurodéveloppement de l'enfant, Liu *et al.* (2021) ont émis comme hypothèse une action des SPD sur la thyroïde et les neurones lors des phases de différenciation durant la grossesse, ou encore une atteinte des cellules de

²¹ Très utilisée en recherche en psychologie sociale, l'analyse de médiation est une technique statistique permettant de mettre en évidence les processus à travers lesquels un facteur influence le fonctionnement psychologique ou le comportement humain.

Leydig, réduisant la production de testostérone et ensuite le neurodéveloppement masculin ; cette seconde hypothèse est motivée par les effets plus marqués chez les nouveaux-nés masculins observés dans cette étude et dans celle de Villanueva *et al.* (2018) consacrée également aux effets des SPD sur le neurodéveloppement de l'enfant.

Le tableau 47 recense les études publiées entre 2018 et 2022, les références apparaissant en gras et souligné désignent les études mettant en évidence des associations statistiquement significatives entre l'exposition aux AHA et des issues de grossesse problématiques.

Tableau 47 : Recensement des études épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022 et testant l'association entre une exposition aux AHA et les issues de grossesse problématiques

[Références en gras et souligné = études mettant en évidence une association statistiquement significative – Références en italique = résultats non probants]

Types d'enquête	CAS-TEMOINS	COHORTE PROSPECTIVE	TRANSVERSALE
Effets critiques			
IMPACT SUR LE DEVELOPPEMENT FOETO-EMBRYONNAIRE			
Retard de croissance intra-utérin		<u>Liu et al. (2021)</u>	
Hypotrophie fœtale		Sun et al. (2020)	Mashau et al. (2019)
Poids de naissance		<u>Yang et al. (2019)</u> Sun et al. (2020)	Mashau et al. (2019)
MALFORMATIONS CONGENITALES (MC)			
MC craniofaciales	<u>Kaufman et al. (2018)</u> Weyer et al. (2018) ?		
MC musculosquelettiques	Kaufman et al. (2020)		
ISSUES DE GROSSESSE			
Mortinatalité	<u>Rivera-Nunez et al. (2018)</u>		
Prématurité		Sun et al. (2020)	Mashau et al. (2019)
DN de l'enfant		Villanueva et al. (2018) ?? Liu et al. (2021) ???	
METABOLISME STRESS OXYDANT			
CYP450 – GST Marqueurs urinaires du stress oxydant (8-OHdG, HNE-MA et 8-isoPGF2-2α)		Yang et al. (2019) Wang et al. (2019) Liu et al. (2021)	

? Résultats non probants – Associations significatives inverses entre les expositions hydriques à l'AMCA et les « fentes palatines », entre l'AMBA et « toutes les fentes orofaciales », et entre l'ADBA et les « fentes isolées orofaciales »

?? Résultats non probants – Tendance positive entre DN de l'enfant (score mental) à un an et ADCA / effet plus marqué chez les filles que chez les garçons (p=0,07)

??? Résultats non probants – Tendance positive entre score NBNA et ATCA urinaire à T3 (p=0,053) / effet plus marqué chez les garçons que chez les filles

6.2.2.3 Synthèse des données sur les effets sur la fertilité et le développement embryo-foetal dans l'espèce humaine

Dans son rapport de 2022, l'OEHHA conclut que, bien qu'un grand nombre d'études épidémiologiques humaines aient été réalisées sur diverses expositions au SPD et sur un grand nombre de différents effets indésirables sur la reproduction, des associations cohérentes et convaincantes n'ont pas été observées pour la plupart d'entre elles.

Seules quelques études associent l'exposition aux SPD à un faible poids à la naissance, une hypotrophie fœtale, voire une prématurité. Très souvent ces associations sont observées quand les SPD totaux sont pris en compte. Associer un effet spécifique en lien avec la reproduction dans l'espèce humaine et les AHA est beaucoup plus complexe. Dans la majorité

des études, l'exposition aux AHA ne constitue pas le sujet d'étude principal. De plus, l'exposition aux AHA est associée soit à des concentrations calculées en AHA5 ou AHA9 dans l'eau distribuée dans les quartiers de résidences des sujets, soit à un biomarqueur urinaire (ATCA). L'impact sur la reproduction humaine de l'exposition aux SPD pris dans leur globalité et/ou de l'exposition aux THM est plus fréquemment investiguée. Ce contexte peut en partie expliquer les difficultés d'ordre méthodologique gênant la mise en évidence d'effets spécifiques associés aux AHA. En outre, la plupart de ces études présentent au moins une faiblesse méthodologique dans leur conception, ce qui limite leur utilité pour définir des relations dose-réponse claires.

Par exemple, seule une minorité des études ciblant les SPD en général ont recueilli des données individuelles sur la consommation d'eau ou d'autres habitudes d'utilisation de l'eau (douche/bain, natation). Parmi celles qui l'ont fait, les schémas dose-réponse établis pour les AHA n'étaient pas cohérents d'une étude à l'autre et l'analyse des données conduisait à des indicateurs d'association (odds ratios) élevés, mais sans être statistiquement significatifs. Dans certaines études, les schémas dose-réponse tendaient à être monotones, dans d'autres, ils étaient en forme de U (les estimations du risque relatif étaient plus élevées dans les catégories d'exposition faible et élevée que dans les catégories d'exposition moyenne), et dans d'autres, ils étaient en forme de V renversé (c'est-à-dire que les estimations du risque relatif étaient plus élevées dans les catégories d'exposition moyenne que dans les catégories d'exposition faible ou élevée). La non-prise en compte de facteurs de confusion, les expositions corrélées et les comparaisons multiples ont également limité la capacité de l'OEHHA à utiliser ces données pour quantifier précisément les risques associés à aux AHA.

De plus, un biais de classification des femmes enceintes incluses dans les études est à souligner, car les concentrations individuelles des AHA dans l'eau réellement consommée lors de la période de conception et de la grossesse ne sont pas déterminées au niveau individuel. Afin de déterminer l'exposition aux AHA, la majorité des auteurs utilisent des données associées au contrôle sanitaire organisé ou des mesures faites en divers points du réseau de distribution d'eau dans les zones de résidence des femmes enceintes ; les variabilités journalières et saisonnières des concentrations en AHA mises en évidence par ailleurs ne sont alors toujours intégrées dans les études épidémiologiques évaluant l'impact d'une exposition aux AHA sur les issues de grossesse. De plus, les changements de domicile lors de la grossesse sont rarement intégrés dans l'estimation de l'exposition aux AHA. Selon Kaufman *et al.* (2020), après une analyse de 14 études épidémiologiques, 9% à 32% des femmes changent de domicile pendant leur grossesse, pour s'installer à une distance médiane inférieure à 10 km ; ces déménagements surviennent essentiellement au cours du second ou troisième trimestre de grossesse. Il est très difficile de déterminer quel impact ces déménagements peuvent avoir sur l'exposition aux AHA et surtout sur le développement foeto-embryonnaire.

La présence de dispositif individuel de filtration de l'eau, au domicile des femmes enceintes, peut également conduire à sous-estimer leur niveau d'exposition et à un biais de classement. En effet, dans des conditions réelles d'utilisation à domicile, Redondo-Hasselerharm *et al.* (2022) ont montré qu'un filtre à charbon actif (FAC) réduit de façon significative les concentrations en THM (concentrations médianes sans FAC = 16 $\mu\text{g.L}^{-1}$ – avec FAC = 7,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$) (-80% - $p=0,003$) et en AHA (concentrations médianes sans FAC = 14 $\mu\text{g.L}^{-1}$ – avec FCA = 6,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$) (-52% - $p=0,045$) dans l'eau distribuée à domicile ; avec des dispositifs d'osmose inverse (DOI), la réduction atteint -100% pour les AHA ($p<0,001$) (concentrations

médianes sans DOI = $8,0 \mu\text{g.L}^{-1}$ – avec DOI = $0,8 \mu\text{g.L}^{-1}$) et -99% pour les THM ($p < 0,001$) (concentrations médianes sans DOI = $2,4 \mu\text{g.L}^{-1}$ – avec DOI = $< \text{LOQ} \mu\text{g.L}^{-1}$).

L'analyse des publications sur la période 2018-2022 ne remet pas en question les conclusions de l'OEHHA. Là encore, très souvent les concentrations hydriques en SPD (THM et/ou AHA), prises comme marqueurs d'exposition des femmes enceintes sont utilisées pour évaluer l'impact des SPD sur le développement foeto-embryonnaire et les issues de grossesse. Or, selon les pays et les réseaux d'eau considérés, d'importantes variations de niveaux de concentrations en THM et en AHA dans les eaux de boisson sont constatées et limitent les comparaisons entre études. Pour remédier à cette difficulté, l'utilisation de biomarqueurs internes (THM sanguins et/ou ATCA urinaire pris directement ou après ajustement sur la créatinine urinaire) a été proposé et est de plus en plus souvent utilisé dans les études récentes. Cette évolution méthodologique peut s'expliquer par le fait que plusieurs études rapportent une corrélation entre la concentration urinaire en ATCA et sa concentration dans l'eau de boisson (Kim *et al.*, 1999 ; Weisel *et al.*, 1999 ; Zhang *et al.*, 2009 ; Smith *et al.*, 2013 ; Redondo-Hasselerharm *et al.*, 2022) ; cette corrélation n'est cependant pas retrouvée par Parvez *et al.* (2019).

Actuellement, THM sanguins et en particulier ATCA urinaire tendent à être les paramètres pressentis pour estimer l'exposition des femmes enceintes aux SPD de l'eau de boisson. Mais selon Kaufman *et al.* (2021), les THM et AHA ne sont pas de bons indicateurs pour estimer l'exposition aux 600 SPD potentiellement présents dans les eaux désinfectées. Selon ces auteurs, bien que les concentrations entre THM et les AHA soient souvent corrélées dans les eaux traitées par désinfectants chlorés, les corrélations entre les différents SPD - pris individuellement - varient selon les eaux considérées. Ainsi, un ajustement mutuel pour les expositions corrélées peut aider à contrôler cette source de confusion en l'absence d'autres facteurs de confusion liés aux deux expositions (THM et AHA), mais il peut aussi amplifier les biais de confusion liés aux composants non mesurés du mélange de SPD. Il devient alors extrêmement complexe d'associer un effet sur la santé à un SPD en particulier. Cette vision peut contribuer à expliquer les divergences de résultats observés dans les études épidémiologiques évaluant l'impact d'une exposition aux AHA sur le développement foeto-embryonnaire.

Au cours de la grossesse, la période d'exposition à un xénobiotique doit être un élément majeur à considérer, car elle peut être à l'origine d'effets tératogènes, foeto- et reprotoxiques spécifiques. En ce qui concerne les AHA, une grande variabilité méthodologique est constatée dans les études actuelles et la fenêtre de vulnérabilité n'est pas identifiée formellement. Le plus souvent, l'exposition aux AHA est estimée à partir d'un seul point de mesure, effectué au premier ou au troisième trimestre de grossesse ; seules quelques études récentes proposent trois points de mesure, à chaque trimestre de grossesse, et vont même jusqu'à reconstituer une matrice d'exposition pour la durée totale de la grossesse (cohorte XGDBP - Yang *et al.*, 2019).

Très récemment, les interactions gène-environnement ont été examinées dans certaines études, comme celles réalisées sur la cohorte XGBPD (Wang *et al.*, 2019). Les recherches basées sur des marqueurs du stress oxydant ont montré des risques différentiels associés à divers polymorphismes génétiques. Le rôle et l'importance de l'interaction gène-environnement pour les SPD restent un domaine de recherche encore peu développé. Au même titre que l'estimation précise de l'exposition, il paraîtrait important de déterminer dans quelle mesure la variation génétique peut jouer sur le stress oxydant et sur la métabolisation des AHA (et des SPD en général), et secondairement sur les issues de grossesse.

6.2.2.4 Conclusion

A ce jour, la majorité des études épidémiologiques ciblant les effets sur la fertilité et le développement foeto-embryonnaire dans l'espèce humaine sont consacrées aux sous-produits de désinfection pris dans leur globalité ou spécifiquement aux THM ; l'exposition aux AHA n'est prise en compte que dans une minorité des études et les AHA considérés varient d'une étude à l'autre.

Dans les études s'intéressant aux effets des AHA sur la fertilité masculine dans l'espèce humaine, le mode de recrutement des hommes (dans des centres de consultation pour hypofertilité) et l'absence de précision sur d'autres facteurs explicatifs de cette hypofertilité (exposition professionnelle à des substances reprotoxiques, problèmes de fertilité chez la partenaire ...) ne permettent pas de conclure formellement. Cependant, de récentes études utilisant l'ATCA urinaire comme biomarqueur d'exposition aux SPD (dont les AHA) évoquent leur rôle sur des biomarqueurs du stress oxydant, lui-même suspecté d'altérer la qualité du sperme chez l'Homme.

L'impact des AHA sur le développement foeto-embryonnaire est encore plus complexe à estimer, dans la mesure où les études reposent très souvent :

- sur des études épidémiologiques basées sur des méthodologies différentes (transversales, cas-témoins, cohorte) ;
- sur un niveau d'exposition non déterminé au niveau individuel mais calculé à partir des concentrations en AHA mesurées dans le réseau public de distribution d'eau dans la zone d'habitation des sujets, potentiellement consommée par les femmes enceintes ;
- sur une mesure ponctuelle d'exposition aux concentrations en SPD totaux, et secondairement d'AHA, à des périodes différentes de la grossesse (au 1^{er} ou au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre), présents dans l'eau du réseau le plus souvent distribuée dans les zones d'habitations des participant(e)s ;
- et sur des effets très différents d'une étude à l'autre (retard de croissance intra-utérin, hypotrophie fœtale, naissance prématurée, petit poids à la naissance, malformations congénitales et/ou mortalité) ; l'hétérogénéité de ces effets ne facilite pas les comparaisons entre études.

Que ce soit pour la fertilité et/ou le développement foeto-embryonnaire, quelques études mettent en évidence des associations avec les concentrations calculées en AHA dans l'eau distribuée par le réseau présent dans la zone d'habitation des sujets. Néanmoins, ces études ne sont pas suffisamment robustes pour pouvoir affirmer que l'exposition aux AHA *via* l'eau du robinet puisse avoir des impacts significatifs sur la fertilité et/ou le développement foeto-embryonnaire. De plus, il est impossible de relier spécifiquement les effets observés à un AHA spécifique, car ces études considèrent soit les AHA5, soit les AHA9.

Dans quelques études, l'ATCA urinaire est mentionné comme biomarqueur, mais il est alors plutôt considéré comme un biomarqueur d'exposition de l'ensemble des SPD ; à la vue des données disponibles, il est impossible de considérer l'ATCA urinaire comme un biomarqueur spécifique des AHA.

La détermination des niveaux d'exposition repose sur des données agrégées (et non individuelles), le plus souvent issues de données du contrôle sanitaire de l'EDCH distribuée dans les zones d'habitation des sujets inclus dans ces études

épidémiologiques ; les biais de classification et d'attrition ne peuvent alors pas être exclus, et donc faussent les relations avec les effets sur la santé. De plus, très souvent, les effets sur la santé humaine sont rapportés à l'ensemble des SPD, et non à des substances chimiques spécifiques. Il est alors très difficile d'isoler le rôle spécifique des AHA sur la santé humaine.

7 Recueil des valeurs toxicologiques de référence des acides haloacétiques pour une exposition chronique par voie orale

7.1 Acide monochloroacétique

7.1.1 Valeurs toxicologiques de référence à seuil

En l'absence de potentiel mutagène significatif *in vivo* ou de mise en évidence d'effet cancérigène, seules des VTR à seuil ont été élaborées à ce jour.

Le tableau 48 présente les VTR existantes de l'AMCA pour une exposition chronique par voie orale. Ces VTR sont toutes basées sur la même étude pivot réalisée par DeAngelo *et al.* (1997), dans laquelle des rats mâles ont été exposés durant 104 semaines à 0 ; 3,5 ; 26 ou 60 mg.kg⁻¹.j⁻¹ d'AMCA neutralisé dans l'eau de boisson.

Toutefois, les conclusions des organismes diffèrent par le choix de l'effet et/ou de la dose critique pour la construction de la VTR ou par sa méthode d'élaboration.

Tableau 48 : VTR long terme à seuil pour l'AMCA

Organisme		OMS	US EPA	Santé Canada	OEHHA
Année		2004b	2006	2008	2022
VTR	Nom	<i>Tolerable daily intake</i> (TDI)	<i>Reference dose</i> (RfD)	Dose journalière tolérable (DJT)	<i>Acceptable daily dose</i> (ADD)
	Valeur	3,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	11,7 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	3,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Effet critique		Augmentation de la masse absolue et relative de la rate	Diminution de la masse corporelle, du foie, des reins	Variation de la masse corporelle et de la masse du foie, des reins et des testicules	Diminution de la masse corporelle et de la masse relative et absolue du foie
Etude clé	Référence	DeAngelo <i>et al.</i> (1997)			
	Espèce	Rat mâle			
	Exposition (durée, voie)	104 semaines, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson			
Point de départ		LOAEL = 3,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL = 3,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL = 3,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL = 3,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement temporel		-	-	-	-
Ajustement allométrique		-	-	-	-
Facteurs d'incertitudes (FI)*		1000 FI _A = 10 FI _H = 10 FI _L = 10	300 FI _A = 10 FI _H = 10 FI _D = 3	300 FI _A = 10 FI _H = 10 FI _D = 3	1000 FI _A = 10 FI _H = 30 (FI _{H-TD} = √10 et FI _{H-TK} = 10) FI _D = √10

*FI_A = variabilité inter espèce, FI_H = variabilité inter individuelle (composantes toxicocinétique FI_{H-TD} et toxicodynamique FI_{H-TK}), FI_L = utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, FI_D = insuffisance des données (qualité ou quantité) et/ou sévérité de l'effet critique

7.1.1.1 OMS (2004b)

L'OMS a élaboré une TDI de 3,5 µg.kg⁻¹.j⁻¹ en se basant sur un LOAEL de 3,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ en considérant l'augmentation de la masse relative et absolue de la rate comme effet critique. Un facteur d'incertitude de 1000 a été appliqué : 100 pour les variabilités inter et intraspécifiques

et 10 pour l'utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL et pour les lacunes de la base de données toxicologiques (notamment le manque d'une étude de toxicité sur la reproduction sur plusieurs générations).

7.1.1.2 US EPA (2006)

En l'absence de dose-réponse pour l'augmentation de la masse relative et absolue de la rate, l'US EPA n'a pas retenu ce paramètre et a considéré la dose de $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ comme un NOAEL basée sur l'augmentation du poids relatif du foie. En appliquant un facteur d'incertitude de 300 (100 pour la variabilité inter et intraspécifiques et 3 pour les lacunes de la base de données toxicologiques, notamment le manque d'une étude de toxicité sur la reproduction sur plusieurs générations), une RfD arrondie à $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, soit $10 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est dérivée.

7.1.1.3 Santé Canada (2008)

Comme l'US EPA, Santé Canada a identifié un NOAEL de $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ pour les changements de la masse corporelle et de la masse du foie, des reins et des testicules liés à l'exposition. Cette étude a été sélectionnée compte tenu de la pertinence de la voie utilisée (eau potable), de la durée de l'étude, ainsi que de la forme de l'AMCA administrée. Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué : 100 pour les variabilités inter et intra-spécifiques et 3 pour les lacunes de la base de données toxicologiques, notamment le manque d'études de toxicité sur la reproduction et sur le développement. *In fine*, une DJT a été estimée égale à $0,0117 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ soit $11,7 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

7.1.1.4 OEHHA (2022)

Comme l'US EPA, l'OEHHA sélectionne un NOAEL de $3,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ comme point de départ de la VTR chronique par voie orale de l'AMCA. Un facteur d'incertitude de 1000 est par la suite appliqué : 10 pour l'incertitude inter-espèces, $\sqrt{10}$ pour l'incertitude toxicodynamique intra-espèce, 10 pour l'incertitude toxicocinétique intra-espèce pour prendre en compte le manque de données cinétiques humaines et considérer les nourrissons et enfants, et $\sqrt{10}$ pour les incertitudes de la base de données toxicologiques. En effet, alors qu'une toxicité sur le développement est suggérée par une étude *in vitro* (Hunter *et al.*, 1996), il n'y a pas d'étude de toxicité sur la reproduction chez la femelle et aucune étude sur la reproduction sur plusieurs générations. Par conséquent, une dose journalière acceptable a été estimée pour l'AMCA égale à $3,5 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

7.1.2 Conclusions sur le choix de la valeur toxicologique de référence

La VTR proposée par l'OMS n'est pas retenue par le GT ERS EDCH car aucun facteur d'incertitude relatif au manque de données disponibles n'a été appliqué. La VTR de l'OEHHA n'a également pas été retenue par le GT ERS EDCH car le manque de données disponibles a été doublement pris en compte au travers des facteurs d'incertitudes UF_D et UF_{H-TK} .

Ainsi, le GT ERS EDCH retient pour l'AMCA, l'approche utilisée par l'US EPA et Santé Canada et retient une VTR de $10 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

7.2 Acide dichloroacétique

7.2.1 Valeur toxicologique de référence à seuil

Le tableau 49 présente les VTR à seuil existantes de l'ADCA pour une exposition chronique par voie orale.

Tableau 49 : VTR long terme à seuil pour l'ADCA

Organisme		US EPA	ANSES	OEHHA
Année		2003	2011	2022
VTR	Nom	Reference Dose (RfD)	Valeur toxicologique de référence (VTR)	Acceptable daily dose (ADD)
	Valeur	4,2 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	840 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	7,6 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Effet critique		Effets testiculaires, des changements neurologiques, une vacuolisation hépatique et une augmentation de la masse du foie chez les mâles et les femelles	Diminution du nombre de spermatozoïdes	Augmentation de la masse relative du foie
Etude clé	Référence	Cicmanec <i>et al.</i> (1991)	Toth <i>et al.</i> (1992)	DeAngelo <i>et al.</i> (1991)
	Espèce	Chien Beagles mâles et femelles	Rats Long Evans mâles	Souris B6C3F1 mâles
	Exposition (durée, voie)	90 jours, voie orale par gavage	10 semaines, voie orale par gavage	60 semaines, voie orale par eau de boisson
Point de départ		LOAEL = 12,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	BMD _{1x} EC _{L90%} ²² = 72,1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL = 7,6 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement temporel		-	-	-
Ajustement allométrique		-	0,29 ²³ (339 g et 70 kg)	-
FI*		3000 FI _A = 3 FI _H = 10 FI _L = 10 FI _S = 3 FI _D = 3	25 FI _{A-TD} = 2,5 FI _H = 10	1000 FI _A = 10 FI _{H-TD} = √10 FI _{H-TK} = 10 FI _D = √10

*FI_A = variabilité inter espèce (composantes toxicocinétique FI_{A-TD} et toxicodynamique FI_{A-TK}), FI_H = variabilité inter individuelle (composantes toxicocinétique FI_{H-TD} et toxicodynamique FI_{H-TK}), FI_L = utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, FI_D = insuffisance des données (qualité ou quantité) et/ou sévérité de l'effet critique, FI_S = transposition pour une exposition moyen terme à long terme

²² BMD_{1x}EC_{L90%}: Le niveau d'effet choisi correspond à une fois l'écart type : ce qui revient à considérer comme valeur seuil, la moyenne du nombre de spermatozoïdes chez le groupe non traité moins une fois l'écart-type du groupe non traité ce qui correspond à une diminution de 32,5% de spermatozoïde (Anses, 2011).

²³ La valeur de l'ajustement allométrique peut varier en fonction de son application sur le point de départ ou sur la VTR finale (inversement du ratio (poids de l'animal/poids humain)^{1/4}).

7.2.1.1 US-EPA (2003)

En se basant sur un LOAEL de $12,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ chez le chien (Cicmanec *et al.*, 1991) associée à des effets testiculaires, des changements neurologiques, une vacuolisation hépatocytaire et une augmentation de la masse du foie chez les mâles et les femelles, l'US-EPA applique un facteur d'incertitude de 3000 pour proposer une dose de référence de $4,2 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Le facteur d'incertitude de 3000 couvre le fait d'utiliser un LOAEL plutôt qu'un NOAEL (10), l'extrapolation de l'animal à l'Homme (3), la variabilité intra-espèce (10), un facteur d'ajustement relatif à la durée de l'étude (3) et un facteur d'ajustement en lien avec les déficiences de la base de données toxicologiques (3).

7.2.1.2 Anses (2011)

Dans son avis de 2011, l'Anses propose une VTR par voie orale spécifique aux effets de l'ADCA sur la fertilité applicable pour l'exposition chronique. La diminution du nombre de spermatozoïdes chez le rat Long Evans a été retenue (Toth *et al.*, 1992). Le modèle exponentiel a été retenu pour l'estimation de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % d'une dose correspondant à une diminution de 32,5 % de spermatozoïdes (soit une fois l'écart type, EC). Les $\text{BMD}_{1 \times \text{EC}}$ et $\text{BMD}_{1 \times \text{EC} - 90\%}$ t sont égales à $91,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ et $72,1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ respectivement. Après ajustement allométrique, un facteur d'incertitude de 2,5 a été appliqué pour prendre en compte l'incertitude inter-espèce pour la composante toxicodynamique et un facteur 10 a été appliqué pour prendre en compte la variabilité intraspécifique. *In fine*, une VTR de $840 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculée pour les effets chroniques à seuil sur la fertilité de l'ADCA.

7.2.1.3 OEHHA (2022)

L'OEHHA a retenu l'étude de DeAngelo *et al.* (1991) comme étude pivot avec un LOAEL de $7,6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ en considérant l'augmentation du poids relatif du foie comme effet critique. Dans cette étude, des souris B6C3F1 mâles (9 à 30 par dose) ont été exposés durant 60 semaines à 0 ; 7,6 ; 77 ; 410 ou 486 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'AMCA neutralisé dans l'eau de boisson. Comme plusieurs études montrent une toxicité sur la reproduction lors de l'exposition à l'ADCA avec une large gamme de LOAEL et NOAEL, un facteur d'ajustement de $\sqrt{10}$ est appliqué pour le manque de données permettant de caractériser correctement la dose critique liée à cet effet, notamment le changement de poids des testicules. Un facteur d'incertitude de 30 lié à la variabilité intraspécifique est appliqué, ainsi qu'un facteur d'incertitude de 10 lié à l'extrapolation inter-espèce. Une DJT de $7,6 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ est donc proposé par l'OEHHA pour l'ADCA.

7.2.2 Valeur toxicologique de référence sans seuil

Le tableau 50 présente les VTR sans seuil existantes de l'ADCA par voie orale. Ces VTR sont toutes basées sur la même étude pivot réalisée par DeAngelo *et al.* (1999), dans laquelle des souris mâles B6C3F1 ont été exposées durant 2 ans à 0, 8, 84, 168, 315 ou 429 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'ADCA dans l'eau de boisson.

Toutefois, les conclusions des organismes diffèrent par le choix de l'effet critique et/ou du modèle utilisé pour la construction de la VTR.

Tableau 50 : VTR long terme sans seuil pour l'ADCA

Organisme		US EPA	OMS	Santé Canada	OEHHA
Année		2003	2005	2008	2022
VTR	Nom	Cancer slope factor (CSF)	Cancer slope factor (CSF)	Excès de risque unitaire (ERU)	Cancer slope factor (CSF)
	Valeur	0,048 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	0,0075 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	0,048 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	0,041 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
Effet critique		Développement de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires	Développement de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires	Développement de carcinomes hépatocellulaires	Développement de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires
Etude clé	Référence	DeAngelo <i>et al.</i> (1999)			
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles			
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition Voie orale <i>via</i> l'eau de boisson			
Point de départ		BMDL ₁₀ = 2,1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	BMDL ₁₀ = non précisée	-	BMDL ₀₅ = 7,86 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement temporel		-	-	-	
Ajustement allométrique		0,178 (43,9 g et 70 kg)	-	6,3 (70 kg et 43,9 g)	6,4 (70 kg et 43,9 g)
Construction		Modèle multi-étapes et extrapolation linéaire (exclusion de la plus forte dose)	Modèle multi-étapes et extrapolation linéaire	Modèle multi-étapes (q1*) limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la composante linéaire.	Modèle multi-étape Weibull

7.2.2.1 US EPA (2003)

L'excès de risque de cancer associé à l'ingestion d'ADCA a été quantifié par l'US-EPA sur la base d'une relation dose-réponse chez la souris mâle (DeAngelo *et al.*, 1999). L'effet retenu est la survenue de tumeurs hépatiques totales (carcinomes et adénomes) et le modèle qui s'ajustait le mieux aux données était le modèle multi-étapes. Sur la base de ce modèle, l'US-EPA estime la BMD₁₀²⁴ à 6,86 mg.kg⁻¹.j⁻¹ et la BMDL₁₀²⁵ à 2,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Puisque le mode d'action toxique de l'ADCA n'est pas connu, l'extrapolation aux faibles doses a été réalisée en adoptant une dose-réponse linéaire sans seuil ce qui a conduit à un excès de risque unitaire de 0,048 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

7.2.2.2 OMS (2005)

L'OMS a également retenu les données combinées de carcinomes et d'adénomes observés comme effet critique. Après application d'un modèle multi-étapes linéarisé (logiciel BMDS

²⁴ Benchmark dose

²⁵ Limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose

v.1.3.1.) à partir de la benchmark dose (BMDL₁₀), un excès de risque unitaire a été estimé à 0,0075 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

7.2.2.3 Santé Canada (2008)

Santé Canada a choisi une approche linéaire multi-étapes, en utilisant l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris B₆C₃F₁ mâles exposées pour extrapoler le risque de cancer en excès associé à une faible dose. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Thresh. L'excès de risque unitaire par voie hydrique vie-entière, associé à l'ingestion de 1 µg.L⁻¹ d'ADCA dans l'eau potable a été estimé à 1,02 × 10⁻⁶ (en considérant un individu de 70 kg et une consommation quotidienne de 1,5 L) ce qui correspond à un ERU par voie orale de 0,048 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

7.2.2.4 OEHHA (2022)

L'OEHHA a estimé la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 90 % (BMDL₀₅) de la dose liée à un risque en excès de 5 % de développer une tumeur (BMD₀₅). En raison d'une mortalité significative liée au traitement pouvant sous-estimer le taux des tumeurs observées, un modèle Weibull muti-étapes (MSW, version 1.6.1) est utilisé à la place d'un modèle multi-étape. Les doses associées à un risque en excès de 5 % de développer des tumeurs (BMD₀₅) et à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% à de cette dose (BMDL₀₅) sont respectivement de 32,7 et 7,86 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Le modèle MSW ayant été utilisé, aucun ajustement sur le temps d'expérimentation n'est nécessaire. Après conversion allométrique des doses (en prenant 70 kg pour l'Homme et 41 g pour la souris), l'ERU par voie orale chez l'Homme est calculé à 0,041 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

7.2.3 Conclusions sur le choix de la valeur toxicologique de référence

Comme l'ADCA est considéré cancérigène pertinent pour l'Homme, le GT ERS EDCH décide de retenir une VTR sans seuil.

Les constructions de VTR sans seuil de l'US EPA, Santé Canada et l'OEHHA mènent à des valeurs très proches ; **le GT ERS EDCH décide de retenir pour l'ADCA la valeur la plus conservatrice, à savoir celle de l'US EPA soit 0,048 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.**

7.3 Acide trichloroacétique

7.3.1 Valeur toxicologique de référence à seuil

Le tableau 51 présente les VTR à seuil existantes de l'ATCA pour une exposition chronique par voie orale.

Tableau 51 : VTR long terme à seuil pour l'ATCA

Organisme		OMS	Santé Canada	US EPA	OEHHA
Année		2004c	2008	2011	2022
VTR	Nom	<i>Tolerable Daily intake</i> (TDI)	Dose journalière tolérable (DJT)	<i>Reference dose</i> (RfD)	<i>Acceptable daily dose</i> (ADD)
	Valeur	32,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	32,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	20 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	8,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹

Effet critique		Diminution de la masse corporelle, augmentation des enzymes hépatiques et histopathologie hépatique	Nécrose hépatocellulaire		
Etude clé	Référence	DeAngelo <i>et al.</i> (1997)		DeAngelo <i>et al.</i> (2008)	
	Espèce	Rats F344/N mâles		Souris mâles B6C3F1	
	Exposition (durée, voie)	104 semaines, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson		60 semaines, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson	
Point de départ		NOAEL = 32,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹		BMDL ₁₀ = 17,9 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ BMDL ₀₅ = 8,45 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	
Ajustement temporel		-	-	-	
Ajustement allométrique		-	-	-	
FI*		1000	1000	1000	1000
		UF _A = 10	UF _A = 10	UF _A = 10	UF _A = 10
		UF _H = 10	UF _H = 10	UF _H = 10	UF _H = 30
		UF _D = 10	UF _D = 10	UF _D = 10	UF _D = √10

*FI_A = variabilité inter espèce, FI_H = variabilité inter individuelle, FI_D = insuffisance des données (qualité ou quantité) et/ou sévérité de l'effet critique

7.3.1.1 OMS (2004c)

Concluant que l'ATCA n'est pas une molécule génotoxique, l'OMS retient une approche à seuil pour caractériser le danger de cette molécule, à partir d'un NOAEL de 32,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ issue de l'étude de DeAngelo *et al.* (1997). Dans cette étude, une diminution de la masse corporelle, une augmentation des enzymes sériques hépatiques et des altérations histopathologies hépatiques sont observées chez des rats exposés pendant deux ans à de l'ATCA dans l'eau de boisson. Après application d'un facteur 1000 d'incertitude (100 pour l'inter et l'intra-espèce et 10 pour les déficiences de la base de données toxicologiques notamment l'absence d'étude sur la reproduction sur plusieurs générations, le manque d'une étude sur le développement chez une seconde espèce et l'absence de données histopathologiques complètes chez une seconde espèce), la TDI proposée par l'OMS pour l'acide trichloroacétique est de 32,5 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

7.3.1.2 Santé Canada (2008)

Bien que des études vie-entière aient montré des tumeurs du foie chez la souris, le mécanisme sous-jacent n'est pas considéré comme pertinent pour l'être humain. Santé Canada a de ce fait, choisi pour évaluer le risque une étude de longue durée sur le rat sur des paramètres autre que le cancer. La baisse du poids corporel, les augmentations de l'activité des enzymes hépatiques et les modifications histologiques au niveau du foie dans l'étude d'une durée de 104 semaines réalisé par DeAngelo *et al.* (1997) sont retenus pour déterminer une NOAEL à 32,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹. En tenant compte d'un facteur d'incertitude global de 1000 (10 pour la variation inter-espèces, 10 pour la variation intra-espèce et 10 pour les lacunes des bases de données, le manque d'études multigénérationnelles ainsi qu'un possible effet cancérigène), la DJT de l'ATCA est fixé à 32,5 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

7.3.1.3 US-EPA (2011)

L'US EPA retient l'étude de DeAngelo *et al.* (2008) et se base sur une benchmark dose (BMDL₁₀) de 17,9 mg.kg⁻¹.j⁻¹ associée à l'incidence de nécrose hépatocellulaire observée chez la souris B₆C₃F₁ exposée à l'ATCA *via* l'eau de boisson durant 60 semaines. Un facteur

d'incertitude de 1000 est appliqué pour proposer une dose de référence de l'ATCA de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Ce facteur couvre l'extrapolation de l'animal à l'Homme, la variabilité intra-espèce et un facteur d'ajustement relatif à des déficiences de la base de données toxicologiques.

7.3.1.4 OEHHA (2022)

Comme l'US EPA, l'OEHHA retient l'étude de DeAngelo *et al.* (2008) et se base sur une benchmark dose (BMDL₀₅) de $8,45 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ associée à l'incidence de nécrose hépatocellulaire observée chez la souris B₆C₃F₁ exposée à l'ATCA *via* l'eau de boisson durant 60 semaines. Un facteur d'incertitude de 1000 est appliqué pour proposer une dose de référence de l'ATCA de $8,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Ce facteur couvre l'extrapolation de l'animal à l'Homme, la variabilité intra-espèce et un facteur d'ajustement relatif à des déficiences de la base de données toxicologiques.

7.3.2 Valeur toxicologique de référence sans seuil

Le tableau 52 présente les VTR sans seuil existantes de l'ATCA pour une exposition chronique par voie orale. Ces VTR sont toutes basées sur la même étude pivot réalisée par DeAngelo *et al.* (2008), dans laquelle des souris mâles B6C3F1 ont été exposés durant 2 ans à 0 ; 6,7 ou 81,2 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ d'ATCA dans l'eau de boisson.

Toutefois, les conclusions des organismes diffèrent par la méthode de construction de la VTR.

Tableau 52 : VTR long terme sans seuil pour l'ATCA

Organisme		US EPA	OEHHA
Année		2011	2022
VTR	Nom	<i>Cancer oral slope factor (CSF)</i>	<i>Cancer oral slope factor (CSF)</i>
	Valeur	0,067 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹	0,071 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$) ⁻¹
Effet critique		Adénomes et carcinomes hépatocellulaires	
Etude clé	Référence	DeAngelo <i>et al.</i> (2008)	
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles	
	Exposition (voie, durée)	104 semaines Voie orale par l'eau de boisson	
Point de départ		BMDL ₁₀ = $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	BMDL ₀₅ = $4,4 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Ajustement temporel		-	-
Ajustement allométrique		0,16 (42 g et 70 kg)	6,28 (45 g et 70 kg)
Construction		Modèle multi-étapes 2 ^{ème} degré et Extrapolation linéaire	Modèle multi-étapes 1 ^{er} degré et Extrapolation linéaire

7.3.2.1 US EPA (2011)

Cinq études toxicologiques relatives à l'exposition à l'ATCA *via* l'eau de boisson de souris B6C3F1 ont servi à la dérivation d'excès de risques unitaires par l'US-EPA : deux études de 52 semaines chez la souris mâle (Bull *et al.*, 2002 ; Bull *et al.*, 1990) ; une étude de 60 semaines chez la souris mâle (DeAngelo *et al.*, 2008), une étude de 82 semaines chez la souris femelle (Pereira, 1996) et une étude de 104 semaines chez la souris mâle (De Angelo *et al.*, 2008). L'effet retenu dans ces études était l'incidence d'adénomes et de carcinomes

hépatocellulaires. Les doses d'exposition chez l'animal ont été converties en doses équivalentes chez l'Homme pour une exposition continue. Le modèle d'extrapolation aux faibles doses retenu était un modèle multi-étapes construit avec le logiciel BMDS (v. 2.1.1.). Le tableau 53 résume les benchmark doses (BMDL₁₀) calculées pour chacune des cinq études ainsi que les ERU résultants.

Tableau 53 : ERU candidats issus de cinq études toxicologiques relatives à l'ATCA chez la souris B6C3F1

Étude de référence	BMD ₁₀ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	BMDL ₁₀ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	ERU (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
Souris mâle			
Bull <i>et al.</i> (2002) (52 semaines)	1,34	0,89	0,110
Bull <i>et al.</i> (1990) (52 semaines)	1,87	1,13	0,088
DeAngelo <i>et al.</i> (2008) (60 semaines)	2,67	1,67	0,060
DeAngelo <i>et al.</i> (2008) (104 semaines)	5,71	1,50	0,067
Souris femelle			
Pereira, 1996 (82 semaines)	6,73	4,67	0,021

In fine, l'ERU de 0,067 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ issu de l'étude de De Angelo *et al.* (2008) de 104 semaines (avec une correction des données initiales) a été retenu par l'US-EPA car il a été jugé représentatif d'une exposition chronique sans nécessité d'ajuster les doses sur la durée d'exposition.

7.3.2.2 OEHHA (2022)

Pour l'OEHHA (2022), les données disponibles suggèrent que la cancérogénèse de l'ATCA pourrait faire intervenir plusieurs modes d'action. Compte tenu des résultats considérés positifs de la génotoxicité de l'ATCA *in vivo*, ainsi que de sa conversion métabolique en ADCA génotoxique, la génotoxicité et/ou l'altération de la réparation de l'ADN pourraient selon l'OEHHA être des modes d'action cancérogènes possible. D'autres mécanismes contribuant à ce phénomène peuvent inclure l'activation de PPAR α et l'hypométhylation des proto-oncogènes *C-MYC* et *C-JUN*. Sur la base de cette analyse, l'OEHHA conclut que les données disponibles sont suffisantes pour évaluer le potentiel cancérogène de l'ATCA en utilisant une extrapolation linéaire à faible dose. Trois études toxicologiques relatives à l'exposition à l'ATCA *via* l'eau de boisson de souris mâles B6C3F1 ont servi à la dérivation d'excès de risques unitaires par l'OEHHA : une étude de 60 semaines (De Angelo *et al.*, 2008), une étude de 104 semaines (DeAngelo *et al.*, 2008) et une étude de 52 semaines (Bull *et al.*, 2002). L'effet retenu dans ces études était l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Les doses d'exposition chez l'animal ont été converties pour une exposition continue dans les études de DeAngelo *et al.* (2008) de 60 semaines et dans l'étude de Bull *et al.* (2002) de 52 semaines. Le modèle d'extrapolation aux faibles doses retenu était un modèle multi-étapes construit avec le logiciel BMDS (BMDS v3.4). Le tableau 54 résume les résultats obtenus pour chacune des trois études.

In fine, l'ERU de 0,071 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ issu de l'étude de DeAngelo *et al.* (2008) de 104 semaines en reprenant les données calculées par L'US-EPA en 2011, après ajustement allométrique, a été retenu par l'OEHHA car il a été jugé représentatif d'une exposition chronique sans nécessité d'ajuster les doses sur la durée d'exposition.

Tableau 54: ERU candidats issus de trois études toxicologiques relatives à l'ATCA chez la souris mâle B6C3F1

Étude de référence	BMD ₀₅ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	BMDL ₀₅ (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	ERU animal (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)	ERU équivalent chez l'Homme (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹)
Bull <i>et al.</i> (2002) (52 semaines)	16,9	11,2	0,0045	0,22
De Angelo <i>et al.</i> (2008) (60 semaines)	45,4	27,4	0,0018	0,061
De Angelo <i>et al.</i> (2008) (104 semaines)	8,1	4,4	0,011	0,071

7.3.3 Conclusions sur le choix de la valeur toxicologique de référence

Sur la base des données disponibles, le GT ERS EDCH considère que les preuves de la cancérogénicité de l'ATCA sont à l'heure actuelle non suffisamment étayée pour considérer les effets observés chez la souris comme pertinentes pour l'espèce humaine (§ 6.1.4.3.4).

Ainsi, le GT ERS EDCH décide de retenir une VTR à seuil. L'utilisation de BMDL étant à privilégier à l'utilisation d'un couple NOAEL/LOAEL, les VTR de l'OMS et de Santé Canada ne sont pas retenues. Le mode de construction à partir d'une BMDL₀₅ (OEHHA), ne correspondant pas à l'approche habituelle, n'est également pas retenue. Le GT retient de ce fait pour l'ATCA, la VTR à seuil construite par l'US EPA et calculée à 20 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

7.4 Acide monobromoacétique

7.4.1 Valeur toxicologique de référence à seuil

Seules des VTR à seuil ont été élaborées à ce jour pour l'AMBA.

Le tableau 55 présente les VTR existantes de l'AMBA pour une exposition chronique par voie orale, proposée par l'OEHHA.

Tableau 55 : VTR long terme à seuil pour l'AMBA

Organisme		OEHHA	Commission Européenne
Année		2022	2013
VTR	Nom	<i>Acceptable daily dose</i> (ADD)	<i>Acceptable Exposure Level</i> (AEL)
	Valeur	1,7 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	26 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Effet critique		Pas d'effet toxique observé sur la première génération	Diminution du poids corporel et de la prise alimentaire chez le mâle
Etude clé	Référence	Dalgaard-Mikkelsen <i>et al.</i> (1955)	Jonker <i>et al.</i> (1998, étude non publiée)
	Espèce	Cochons mâles et femelles	Râts Wistar mâles et femelles
	Exposition (durée, voie)	15 mois d'exposition par voie orale <i>via</i> l'alimentation	90 jours par voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		NOAEL = 5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	NOAEL = 10,3 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement temporel		-	-
Ajustement allométrique		-	-
FI*		3000	400
		UF _A = 10	UF _A = 10
		UF _H = 30	UF _H = 10
		UF _L = √10	UF _S = 2
		UF _D = √10	

		UF = 2 (Incertitude liée à l'observation de la diminution des phosphatases alcalines chez la femelle dès la plus faible dose)
--	--	---

*F_{Ia} = variabilité inter espèce, F_{Ih} = variabilité inter individuelle, F_L = utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL, F_D = insuffisance des données (qualité ou quantité) et/ou sévérité de l'effet critique, F_S = transposition pour une exposition moyen terme à long terme

7.4.1.1 OEHHA (2022)

L'OEHHA a retenu l'étude multigénérationnelle de Dalgaard-Mikkelsen *et al.* (1955) sur des cochons mâles et femelles traités par l'AMBA pendant 15 mois, comme étude critique malgré sa conception particulière et de nombreuses limitations ayant notamment nécessité l'estimation des doses à partir de graphique de courbe de poids. La dose moyenne de 5 mg.kg⁻¹.j⁻¹, calculée, pour les cinq animaux survivants de la première génération, est considérée comme le NOAEL. Après application d'un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'inter-espèce, 30 pour l'intra-espèce, de √10 pour l'extrapolation vers un NOAEL et de √10 pour la déficience des données toxicologiques en l'absence d'étude sur la reproduction et sur le développement et de cancérogénèse), la DJT retenue est de 1,7 µg.kg⁻¹.j⁻¹.

7.4.1.2 Commission européenne (2013)

Dans son rapport d'évaluation de l'AMBA en tant que substance active biocide pour des produits de type 4²⁶, la Commission Européenne a retenu une étude non publiée de Jonker (1998) et se base sur un NOAEL de 10,3 mg.kg⁻¹.j⁻¹ associée à la diminution du poids corporel et de la prise alimentaire observées chez le rat Wistar mâle exposé à l'AMBA *via* l'eau de boisson durant trois mois. Un facteur d'incertitude de 400 est appliqué pour proposer une valeur de référence de l'AMBA de 26 µg.kg⁻¹.j⁻¹. Ce facteur d'incertitude couvre l'extrapolation de l'animal à l'Homme (10), la variabilité intra-espèce (10), la transposition de l'exposition subchronique à chronique (2), et l'incertitude liée à l'observation de la diminution des phosphatases alcalines chez la femelle dès la plus faible dose (2).

7.4.2 **Conclusions sur le choix de la valeur toxicologique de référence**

La VTR proposée par la Commission Européenne dans son rapport étant basée sur une étude non publiée, peu d'informations sont disponibles sur l'étude de Jonker (1998) pour permettre une analyse critique et une sélection de cette valeur de référence. **Ainsi, le GT décide de retenir la VTR de 1,7 µg.kg⁻¹.j⁻¹ proposée par l'OEHHA. Le GT note que la VTR proposée par l'OEHHA repose sur de nombreuses incertitudes, et doit par conséquent être considérée comme une VTi²⁷.**

²⁶ Produits de type 4 : Désinfectants pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux

²⁷ Valeur Toxicologique indicative

7.5 Acide dibromoacétique

7.5.1 Valeur toxicologique de référence à seuil

Le tableau 56 présente les VTR à seuil existantes de l'ADBA pour une exposition chronique par voie orale.

Tableau 56 : VTR long terme à seuil pour l'ADBA

Organisme		Anses	OEHHA
Année		2011	2022
VTR	Nom	Valeur toxicologique de référence (VTR)	<i>Acceptable daily Dose (ADD)</i>
	Valeur	30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Effet critique		Augmentation des altérations de la spermatogénèse	Lésions testiculaires et augmentation du pourcentage de spermatozoïdes à la morphologie anormale
Etude clé	Référence	Christian <i>et al.</i> (2002)	Veeramachaneni <i>et al.</i> (2007)
	Espèce	Rats Sprague Dawley	Lapins mâles Dutch-belted
	Exposition (durée, voie)	Etude réalisée sur deux générations Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson	J-15 de gestation jusqu'à six semaines post-natales Exposition orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		BMDL ₀₅ = 2,7 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	LOAEL = 1 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Ajustement temporel		-	-
Ajustement allométrique		0,30 (0,549 g et 70 kg)	-
FI*		25 UF _A = 2,5 UF _H = 10	3000 UF _A = 10 UF _H = 30 UF _L = 10

*FI_A = variabilité inter espèce, FI_H = variabilité inter individuelle, FI_L = utilisation d'un LOAEL au lieu d'un NOAEL

7.5.1.1 Anses (2011)

Dans son avis de 2011, l'Anses propose une VTR chronique par voie orale spécifique aux effets de l'ADBA sur la fertilité. L'augmentation des altérations de la spermatogénèse chez le rat Sprague Dawley a été retenue (Christian *et al.*, 2002). Le choix du modèle s'est fait sur Proast (v.18.2) du RIVM et en retenant celui qui s'ajustait le mieux aux données expérimentales dans le cas présent le modèle logProbit. Les BMD₀₅ et BMDL₀₅ ont été calculées, car le seuil de 5% est généralement retenu dans les études de reprotoxicité. La BMD_{5%} est égale à 8,0 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, la BMDL₀₅ à 2,7 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Après ajustement allométrique, un facteur d'incertitude de 2,5 a été appliqué pour prendre en compte l'incertitude inter-espèce pour la composante toxicodynamique et un facteur 10 a été appliqué pour prendre en compte la variabilité intraspécifique. *In fine*, une VTR de 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ a été calculée pour les effets chroniques à seuil sur la fertilité de l'ADBA.

7.5.1.2 OEHHA (2022)

L'OEHHA a retenu l'étude de Veeramachaneni *et al.* (2007), dans laquelle des lapins mâles Dutch-belted ont été exposés du jour 15 de gestation jusqu'à six semaines post-natales *via* l'eau de boisson à une dose de 1, 5 ou 50 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. La dose de 1 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ associée à une reprotoxicité observée, en particulier des lésions testiculaires et une augmentation du

pourcentage de spermatozoïdes à la morphologie anormale est considérée comme le LOAEL. Après application d'un facteur d'incertitude de 3000 (10 pour l'inter-espèce, 30 pour l'intra-espèce, de 10 pour l'extrapolation vers un NOAEL), l'ADD retenue est de $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$.

7.5.2 Valeur toxicologique de référence sans seuil

Le tableau 57 présente les VTR sans seuil de l'ADBA existantes pour une exposition chronique par voie orale.

Tableau 57 : VTR long terme sans seuil pour l'ADBA

Organisme		Santé Canada	OEHHA
Année		2008	2022
VTR	Nom	Excès de risque unitaire (ERU)	<i>Cancer oral slope factor</i> (CSF)
	Valeur	$0,20 \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$	$0,25 \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$
Effet critique		Incidence des adénomes/carcinomes hépatocellulaires	Incidence combinée des tumeurs hépatiques et alvéolo-bronchiolaires
Etude clé	Référence	NTP (2007a)	
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles et femelles	
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson	
Point de départ		-	BMDL ₀₅ = $1,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$
Ajustement temporel		-	-
Ajustement allométrique		0,14 (30 g et 70 kg)	6,28 (45 g et 70 kg)
Construction		Modèle multi-étapes linéarisée (Thresh)	Approche multisite (MS Combo, BMDS v. 3.4)

7.5.2.1 Santé Canada (2008)

Santé Canada a choisi une approche linéaire multi-étapes pour extrapoler le risque de cancer en excès (logiciel Thresh). Après conversion allométrique, les calculs correspondant à l'incidence des mésothéliomes observés chez les rats mâles et des adénomes/carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles sont utilisés pour estimer l'excès de risque unitaire par voie orale. Les tumeurs hépatiques s'avèrent les plus sensibles ce qui a conduit Santé Canada à proposer à partir d'un ERU de $4,26 \times 10^{-3} \text{ (mg}\cdot\text{L}^{-1})^{-1}$, un objectif basé sur la santé de $2 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour l'ADBA, sur la base d'une consommation d'eau potable de 1,5 litres par jour pour 70 kg et pour un excès de cancer vie entière de 10^{-5} , ce qui correspond à un ERU de $0,20 \text{ (mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1})^{-1}$.

7.5.2.2 OEHHA (2022)

Pour l'OEHHA, les données sur les souris mâles et femelles du rapport du NTP (2007a) sont prises en compte pour l'évaluation de la relation dose-réponse. Étant donné qu'aucune mortalité précoce significative dépendant du traitement n'a été observée, le nombre d'animaux vivants à l'apparition de la première tumeur a été utilisé comme dénominateur pour calculer l'incidence des tumeurs. Les données des tumeurs hépatiques (adénomes, carcinomes, blastomes) combinées ainsi que des adénomes alvéolo-bronchiolaires chez les mâles ou chez les femelles sont analysées à l'aide d'un modèle multi-étapes afin d'estimer la limite inférieure

de confiance à 95 % (BMDL₀₅) de la dose associée à un risque en excès de 5 % de développer une tumeur. En outre, l'incidence des tumeurs des deux sites (foie et poumon) est également analysée par une approche multisite (MS Combo, BMDS).

Les souris mâles se montrent les plus sensibles aux effets cancérigènes de l'ADBA et l'analyse multisites qui fournit la BMDL₀₅ la plus faible (1,25 mg.kg⁻¹.j⁻¹) est retenue par l'OEHHA. Après une conversion dosimétrique habituelle, l'excès de risque unitaire par voie orale est de 0,25 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ pour l'Homme.

7.5.3 Conclusion sur le choix de la valeur toxicologique de référence

Comme l'ADBA est considéré cancérigène pertinent pour l'Homme, le GT ERS EDCH décide de retenir une VTR sans seuil. En raison de son approche plus protectrice, le GT retient pour l'ADBA la VTR sans seuil proposée par l'OEHHA de 0,25 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

7.6 Acide tribromoacétique.

A ce jour, aucune valeur toxicologique de référence n'a été proposée pour l'acide tribromoacétique. Sur la base des données disponibles à ce jour, aucune VTR ne peut être proposée pour une exposition chronique par voie orale.

7.7 Acide bromochloroacétique

7.7.1 Valeur toxicologique de référence sans seuil

Aucune VTR sans seuil n'a été élaborée à ce jour pour l'ABCA.

Le tableau 58 présente l'unique VTR sans seuil existante de l'ABCA pour une exposition chronique par voie orale, proposée par l'OEHHA.

Tableau 58 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABCA

Organisme		OEHHA
Année		2010
VTR	Nom	Cancer oral slope factor (CSF)
	Valeur	1,0 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹ (moyenne géométrique issue des CSF mâle et femelle obtenus)
Effet critique		Incidences combinées de tumeurs (Adénomes et carcinomes hépatocellulaires, hépatoblastomes chez le mâle, adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez la femelle)
Etude clé	Référence	NTP (2009)
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles et femelles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		BMDL ₀₅ non renseignées
Ajustement temporel		-
Ajustement allométrique		6,17 (mâles) et 6,04 (femelle) 70 kg et 0,0483 kg pour les mâles 70 kg et 0,0526 kg pour les femelles
Construction		Modèle multi-étapes (BMDS v. 2.6.0.1)

Pour l'OEHHA, les données sur les souris B6C3F1 mâles et femelles du rapport du NTP (2009) sont prises en compte pour l'évaluation de la relation dose-réponse. L'OEHHA a estimé la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% (BMDL₀₅) de la dose liée à un risque en excès de 5 % de développer une tumeur (BMD₀₅). Le modèle d'ajustement aux données retenu était un modèle multi-étapes construit avec le logiciel BMDS (BMDS v2.6.0.1). Des excès de risque unitaire ont été estimés pour les souris B6C3F1 mâles et femelles, et sont reportés dans le tableau 59. Le niveau d'effet retenu était l'incidence combinée de tumeurs hépatiques (adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les femelles, adénomes et carcinomes hépatocellulaires ainsi que les hépatoblastomes chez les mâles). Le calcul des incidences a été effectué à partir du nombre d'animaux vivants dans chaque groupe lors de la date de la première apparition de l'effet considéré. Un ajustement allométrique est effectué après modélisation. La moyenne géométrique des excès de risque unitaire retrouvés chez les mâles et les femelles a ensuite été effectuée. *In fine*, l'ERU de 1,0 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ issu des études du NTP (2009) est proposé par l'OEHHA.

Tableau 59: ERU issus de deux études toxicologiques (NTP, 2009) relatives à l'ABCA chez les souris mâles et femelles B6C3F1

Sexe / Souche /Espèce	Type de tumeurs	Poids corporel (kg)	ERU animal (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	ERU équivalent chez l'Homme (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
Souris B6C3F1 mâle	Adénomes, carcinomes hépatocellulaires, ou hépatoblastome	0,0483	0,0893	0,55
Souris B6C3F1 Femelles	Adénome ou carcinome hépatocellulaire	0,0526	0,325	2,0

7.7.2 Conclusion sur le choix de la valeur toxicologique de référence

La VTR de l'OEHHA ne répond pas aux critères de construction habituels selon la méthodologie recommandée par l'Anses (Anses, *rapport en cours de finalisation*). De plus, le document de l'OEHHA ne décrit pas de manière transparente et détaillée les sources des données et la méthode d'élaboration de la VTR. **Ainsi, le GT ERS EDCH n'a pas retenu cette VTR et propose d'élaborer une nouvelle VTR cancérigène (voir modalités de construction en annexe 7).**

Les experts du GT ERS EDCH ont retenu les tumeurs hépatiques (carcinomes et hépatoblastomes) comme effet critique et considèrent ces effets comme des effets sans seuil. Une **VTR sans seuil par voie orale de 0,16 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹** est proposée pour l'ABCA, sur la base d'une extrapolation linéaire à l'origine à partir de la BMD_{10L90HED} de 0,62 mg.kg⁻¹.j⁻¹ dérivé à partir de l'étude du NTP (2009). **Cette valeur est associée à un niveau de confiance global moyen-fort.** La détermination de ce niveau de confiance, décrite en annexe 7, a été réalisée conformément au guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*).

Le tableau 60 synthétise la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA.

Tableau 60 : Synthèse de la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA

Organisme		Anses
Année		2023
VTR	Nom	Excès de risque unitaire (ERU)
	Valeur	0,16 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹

Effet critique		Incidences combinées de tumeurs hépatiques (Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes)
Étude clé	Référence	NTP (2009)
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		$BMD_{10L_{90}} = 3,83 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Ajustement temporel		-
Ajustement allométrique		$BMD_{10L_{90} \text{ HED}} = 0,62 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$
Construction		Extrapolation linéaire à l'origine à partir de la $BMD_{10L_{90} \text{ HED}}$
Niveau de confiance		Moyen-fort

7.8 Acide bromodichloroacétique

7.8.1 Valeur toxicologique de référence à seuil

Aucune VTR sans seuil n'a été élaborée à ce jour pour l'ABDCA.

Le tableau 61 présente l'unique VTR sans seuil existante de l'ABDCA pour une exposition chronique par voie orale, proposée par l'OEHHA.

Tableau 61 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABDCA

Organisme		OEHHA
Année		2016
VTR	Nom	<i>Cancer oral slope factor</i> (CSF)
	Valeur	$0,74 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$
Effet critique		Incidences combinées des fibroadénomes et carcinomes de la glande mammaire
Étude clé	Référence	NTP (2015)
	Espèce	Rats F344/NTac femelles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		$BMDL_{05}$ non renseignée
Ajustement temporel		-
Ajustement allométrique		4,01 (70 kg et 0,272 kg pour les femelles)
Construction		Modèle multi-étapes (BMDS v. 2.6.0.1)

Pour l'OEHHA, les données du rapport du NTP (2015) ont été prises en compte pour l'évaluation de la relation dose-réponse. L'OEHHA a estimé la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 90% ($BMDL_{05}$) de la dose liée à un risque en excès de 5 % de développer une tumeur (BMD_{05}). Le modèle d'ajustement aux données est un modèle multi-étapes construit avec le logiciel BMDS (BMDS v2.6.0.1). La modélisation a été effectuée sur plusieurs types de cancer. Le calcul des incidences a été effectué à partir du nombre d'animaux vivant dans chaque groupe lors de la date de la première apparition de l'effet considéré. En raison de l'incidence élevée des tumeurs mammaires observées chez les rats femelles et des

tumeurs du foie chez les souris mâles, la dose la plus élevée a été retirée au cours du processus de modélisation afin d'obtenir une qualité d'ajustement suffisante.

Parmi les ERU_{animal} estimés, l'OEHHA a retenu l'effet le plus sensible, c'est-à-dire celui obtenu à partir des données sur l'incidence cumulée des fibroadénomes et des carcinomes mammaires chez les rats F344/NTac femelles. Un ajustement allométrique est réalisé après modélisation, ce qui conduit à un ERU_{humain} de 0,74 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

7.8.2 Conclusion sur le choix de la valeur toxicologique de référence

La VTR de l'OEHHA ne répond pas aux critères de constructions habituels selon la méthodologie recommandée par l'Anses (Anses, *rapport en cours de finalisation*). De plus, le document de l'OEHHA ne décrit pas de manière transparente et détaillée les sources des données et la méthode d'élaboration de la VTR. **Ainsi, le GT ERS EDCH n'a pas retenu cette VTR et propose d'élaborer une nouvelle VTR cancérogène (voir modalités de construction en annexe 8).**

Les experts du GT ERS EDCH ont retenu les tumeurs hépatiques (carcinomes et hépatoblastomes) ainsi que les mésothéliomes testiculaires comme effets critiques et considèrent ces effets comme des effets sans seuil. Une **VTR sans seuil par voie orale de 0,25 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ basée sur l'apparition des tumeurs hépatiques** est proposée pour l'ABCA, sur la base d'une extrapolation linéaire à l'origine à partir de la BMD_{10L90HED} de 0,40 mg.kg⁻¹.j⁻¹ dérivé à partir de l'étude du NTP (2015). **Cette valeur est associée à un niveau de confiance global moyen-fort.** La détermination de ce niveau de confiance, décrite en annexe 8, a été réalisée conformément au guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*). Le tableau 62 synthétise la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABDCA.

Tableau 62 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABDCA

Organisme		Anses
Année		2023
VTR	Nom	Excès de risque unitaire (ERU)
	Valeur	0,25 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
Effet critique		Incidences combinées de tumeurs hépatiques (Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes)
Étude clé	Référence	NTP (2015)
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		BMD _{10L90} = 2,43 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement temporel		-
Ajustement allométrique		BMD _{10L90 HED} = 0,40 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Construction		Extrapolation linéaire à l'origine à partir de la BMD _{10L90 HED}

7.9 Acide dibromochloroacétique

Actuellement, aucune valeur toxicologique de référence n'a été proposée pour l'ADBCA. **Sur la base des données disponibles à ce jour, aucune VTR ne peut être proposée pour une exposition chronique par voie orale.**

8 Valeurs guides pour les acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine publiées par des organismes d'évaluation des risques sanitaires

8.1 Acide monochloroacétique

Le tableau 63 présente les valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'AMCA.

Tableau 63 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'AMCA.

Valeur de référence	Organisme	OMS	US EPA	Santé Canada	NHMRC	OEHHA
	Année	2004b	2006	2008	2011	2022
	Nom	<i>Guideline value (GV)</i>	<i>Maximum contaminant level goal (MCLG)</i>	Objectif basé sur la santé	<i>Guideline value (GV)</i>	<i>Public health goal (PHG)</i>
	Valeur	20 µg.L ⁻¹	70 µg.L ⁻¹	100 µg.L ⁻¹	150 µg.L ⁻¹	52,8 µg.L ⁻¹
VTR servant de base à la VR	Référence	OMS (2004b)	US EPA (2006)	Santé Canada (2008)	LOAEL = 15 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (NTP, 1992)	OEHHA (2022)
	Nom	TDI (<i>Tolerable daily intake</i>)	RfD (<i>Reference dose</i>)	DJT (<i>Dose journalière tolérable</i>)	Facteur d'incertitude = 500 (UF _A = 10, UF _H = 10, UF _D = 5)	ADD (<i>Acceptable daily dose</i>)
	Valeur	3,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	10 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	11,7 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Ajustement temporel : 5/7 (jours)	3,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
	Type de VTR	A seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique				
Données de construction (Masse corporelle, consommation d'eau de boisson, facteur d'allocation ou valeur de l'ERI retenue, ...)	Masse corporelle : Adulte de 60kg Consommation hydrique : 2 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Masse corporelle : Adulte de 70kg Consommation hydrique : 2 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Masse corporelle : Adulte de 70kg Consommation hydrique : 1,5 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Masse corporelle : Adulte de 70kg Consommation hydrique : 2 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Taux moyen de consommation d'eau potable au cours de la vie : 0,0530 L.kg ⁻¹ .j ⁻¹ Facteur d'allocation : 80%	

8.1.1 OMS (2004b)

En 2004, l'OMS a établi une valeur guide pour l'AMCA dans l'EDCH de 20 µg.L⁻¹ pour l'adulte en considérant :

- la VTR chronique par voie orale de 3,5 µg.kg⁻¹.j⁻¹ ;

- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 60 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

8.1.2 US EPA (2006)

En 2006, l'US EPA a établi une valeur guide pour l'AMCA dans l'EDCH de 70 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'adulte en considérant :

- la VTR chronique par voie orale de 10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

Cet objectif de concentration maximale de contaminant (Maximum contaminant level goal, MCLG) constitue une valeur cible (non réglementaire), en complément de la concentration maximale de contaminant (Maximum contaminant level, MCL) réglementaire de 60 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour les AHA5.

8.1.3 Santé Canada (2008)

Dans son document technique de recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada concernant les AHA, Santé Canada a établi un objectif basé sur la santé pour l'AMCA dans l'EDCH de 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'adulte en considérant :

- la VTR chronique par voie orale de 11,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 1,5 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

Dans son rapport, Santé Canada indique que « *bien qu'il soit possible d'établir des valeurs cibles basées sur la santé pour quatre des cinq AHA et compte tenu des limites techniques relatives à la réduction des concentrations de chaque AHA dans l'eau potable tout en maintenant une désinfection efficace, le Comité fédéral provincial-territorial sur l'eau potable a fixé à 0,08 mg.L^{-1} (80 $\mu\text{g.L}^{-1}$) la concentration maximale acceptable (CMA) pour les AHA5 totaux dans l'eau potable sur la base d'une moyenne courante annuelle, plutôt que de formuler des recommandations individuelles. Cette approche concorde avec celle de l'U.S. EPA, qui a établi une concentration maximale de contaminants en fonction des meilleures techniques disponibles pour ces mêmes AHA.* »

8.1.4 NHMRC (2011)

Le NHMRC a établi une valeur guide pour l'AMCA dans l'EDCH de 150 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'adulte en considérant :

- une LOAEL de 15 $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, basée sur une étude du NTP (1992) ;
- un facteur d'incertitude de 500 ($\text{UF}_A = 10$, $\text{UF}_H = 10$, $\text{UF}_D = 5$) ;

- un ajustement temporel de $5/7^{28}$ pour pallier au design de l'étude du NTP (1992) ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

8.1.5 OEHHA (2022)

L'OEHHA (2022) a établi un objectif de santé publique (public health goal : PHG) dans l'EDCH de $52,8 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour l'AMCA. Pour cela, il a retenu :

- une VTR chronique par voie orale de $3,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- le taux d'ingestion d'eau quotidien moyen pondéré dans le temps pour une durée de vie de 70 ans pour la population générale de $0,053 \text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (OEHHA, 2012) ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique de 80 % est retenue compte tenu des incertitudes concernant l'exposition à des milieux autres que l'eau du robinet désinfectée.

8.2 Acide dichloroacétique

Le tableau 64 présente les valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ADCA.

Tableau 64 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ADCA.

Valeur de référence	Organisme	OMS	Santé Canada	NHMRC	OEHHA
	Année	2005	2008	2011	2022
	Nom	<i>Provisional guideline value</i>	Objectif basé sur la santé	<i>Guideline value (GV)</i>	<i>Public health goal (PHG)</i>
	Valeur	$50 \mu\text{g.L}^{-1}$	$10 \mu\text{g.L}^{-1}$	$100 \mu\text{g.L}^{-1}$	$0,2 \mu\text{g.L}^{-1}$
VTR servant de base à la VR	Référence	OMS (2005)	Santé Canada (2008)	NOAEL = $7,6 \text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ (De Angelo et al., 1991)	OEHHA (2022)
	Nom	<i>Cancer slope factor (CSF)</i>	Excès de risque unitaire (ERU)	Facteur incertitude = 500 ($UF_A = 10$, $UF_H = 10$, $UF_D = 5$)	<i>Cancer slope factor (CSF)</i>
	Valeur	$0,0075 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	$0,048 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$		$0,041 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$
	Type de VTR	Sans seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique	Sans seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique	A seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique	Sans seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique

²⁸ Les animaux étant exposés 5 jours par semaine, la dose d'exposition est ramenée à une exposition continue sur 7 jours.

Données de construction (Masse corporelle, consommation d'eau de boisson, facteur d'allocation ou valeur de l'ERI retenue, ...)	Masse corporelle : adulte de 60kg Consommation hydrique : 2L par jour ERI = 10 ⁻⁵	Masse corporelle : adulte de 70kg Consommation hydrique : 1,5L par jour ERI = 10 ⁻⁵	Masse corporelle : Adulte de 70kg Consommation hydrique : 2 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Exposition quotidienne au cours de la vie (= somme des expositions ajustées par des facteurs de sensibilité à l'âge) : 0,129 L.kg ⁻¹ .j ⁻¹ ERI = 10 ⁻⁶
--	--	--	---	--

8.2.1 OMS (2005)

En 2003, l'OMS a établi une valeur guide pour l'ADCA dans l'EDCH de 50 µg.L⁻¹ pour l'adulte en considérant :

- la VTR sans seuil (Cancer slope factor) par voie orale de 0,0075 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 60 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- un excès de risque individuel (ERI) de 10⁻⁵.

L'OMS indique dans son rapport que la concentration associée à un excès de risque de cancer vie entière de 10⁻⁵ est généralement recommandée pour l'eau de boisson lorsque le contaminant est cancérigène. La valeur guide est dite provisoire sur la base de la faisabilité technique. L'OMS précise que la concentration associée à un excès de risque de cancer sur la durée de vie de 10⁻⁵ est de 40 µg.L⁻¹ mais comme dans certaines circonstances il ne sera pas possible de désinfecter l'eau potable de manière adéquate tout en maintenant un niveau inférieur à 40 µg.L⁻¹ une valeur guide provisoire de 50 µg.L⁻¹ a été retenue.

8.2.2 Santé Canada (2008)

En 2008, Santé Canada a établi une valeur guide pour l'ADCA dans l'EDCH de 10 µg.L⁻¹ pour l'adulte en considérant :

- la VTR sans seuil (ERU) par voie orale de 0,048 (mg.kg⁻¹.j⁻¹)⁻¹ ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 1,5 L par jour ;
- un excès de risque individuel (ERI) de 10⁻⁵.

8.2.3 NHMRC (2011)

Le NHMRC a établi une valeur guide pour l'ADCA dans l'EDCH de 100 µg.L⁻¹ pour l'adulte en considérant :

- une LOAEL de 7,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹, basée sur une étude de De Angelo *et al.* (1991) ;
- un facteur d'incertitude de 500 (UF_A = 10, UF_H = 10, UF_D = 5) ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

8.2.4 OEHHA (2022)

Dans son rapport sur les AHA dans les EDCH, l'OEHHA a établi une valeur guide pour l'ADCA dans l'EDCH de $0,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ en considérant :

- la VTR sans seuil (Cancer slope factor) par voie orale de $0,041 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$;
- une exposition quotidienne au cours de la vie (= somme des expositions ajustées par des facteurs de sensibilité à l'âge) = $0,129 \text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- un excès de risque individuel (ERI) de 10^{-6} .

Cette valeur guide de $0,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ est proposée par l'OEHHA comme objectif de santé publique (PHG, *Public Health Goal*) et permet de couvrir la concentration protectrice basée sur la santé (HPC, *Health-Protective Concentration*) de $115 \mu\text{g.L}^{-1}$ dérivée par l'OEHHA pour les effets non cancéreux.

Lors de la détermination du risque de cancer, l'OEHHA applique des facteurs correctifs liés à l'âge pour tenir compte de la sensibilité accrue des nourrissons et des enfants aux agents cancérogènes (OEHHA, 2009). Un facteur de majoration de 10 est appliqué pour les expositions qui surviennent du 3e trimestre de grossesse jusqu'aux deux ans de l'enfant, et un facteur de 3 est appliqué pour les expositions qui surviennent de 2 à 15 ans. Ces facteurs sont appliqués quel que soit le mécanisme d'action, à moins que des données spécifiques à la substance chimique existent pour mieux guider l'évaluation des risques.

8.3 Acide trichloroacétique

Le tableau 65 présente les valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ATCA.

Tableau 65 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ATCA.

Valeur de référence	Organisme	OMS	Santé Canada	NHMRC	OEHHA
	Année	2004c	2008	2011	2022
	Nom	<i>Guideline value (GV)</i>	Objectif basé sur la santé	<i>Guideline value (GV)</i>	<i>Public health goal (PHG)</i>
	Valeur	200 µg.L ⁻¹	300 µg.L ⁻¹	100 µg.L ⁻¹	0,1 µg.L ⁻¹
VTR servant de base à la VR	Référence	OMS (2004c)	Santé Canada (2008)	NOAEL = 36 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ (Mather <i>et al.</i> , 1990)	OEHHA (2022)
	Nom	<i>Tolerable daily intake (TDI)</i>	Dose journalière tolérable (DJT)		<i>Cancer slope factor (CSF)</i>
	Valeur	32,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	32,5 µg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Facteur d'incertitude = 2000 (UF _A = 10, UF _H = 10, UF _S = 10, + facteur de 10 pour les données de cancérogénicité chez l'animal)	0,071 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
	Type de VTR	A seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique	A seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique	A seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique	Sans seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique
Données de construction (Masse corporelle, consommation d'eau de boisson, facteur d'allocation ou valeur de l'ERI retenue, ...)		Masse corporelle : Adulte de 60 kg Consommation hydrique : 2 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Masse corporelle : Adulte de 70 kg Consommation hydrique : 1,5 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Masse corporelle : Adulte de 70 kg Consommation hydrique : 2 L par jour Facteur d'allocation : 20%	Exposition quotidienne au cours de la vie (= somme des expositions ajustées par des facteurs de sensibilité à l'âge) : 0,129 L.kg ⁻¹ .j ⁻¹ ERI = 10 ⁻⁶

8.3.1 OMS (2004c)

En 2003, l'OMS a établi une valeur guide pour l'ATCA dans l'EDCH de 200 µg.L⁻¹ pour l'adulte en considérant :

- une VTR chronique par voie orale de 32,5 µg.kg⁻¹.j⁻¹ ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 60 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

8.3.2 Santé Canada (2008)

En 2008, Santé Canada a établi une valeur guide pour l'ATCA dans l'EDCH de 300 µg.L⁻¹ pour l'adulte en considérant :

- une VTR chronique par voie orale de 32,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 1,5 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

8.3.3 NHMRC (2011)

Le NHMRC a établi une valeur guide pour l'ADCA dans l'EDCH de 100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour l'adulte en considérant :

- un NOAEL de 36 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$, basée sur une étude de Mather *et al.* (1990) ;
- un facteur d'incertitude de 500 ($\text{UF}_A = 10$, $\text{UF}_H = 10$, $\text{UF}_D = 5$) ;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 2 L par jour ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique par voie orale de 20%.

8.3.4 OEHHA (2022)

Dans son rapport sur les AHA dans les EDCH, l'OEHHA a établi une valeur guide pour l'ATCA dans l'EDCH de 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ en considérant :

- la VTR sans seuil (Cancer slope factor) par voie orale de 0,071 ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$)⁻¹ ;
- une exposition quotidienne au cours de la vie (= somme des expositions ajustées par des facteurs de sensibilité à l'âge) = 0,129 $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{j}^{-1}$;
- un excès de risque individuel (ERI) de 10⁻⁶.

Cette valeur guide de 0,2 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ est proposée par l'OEHHA comme objectif de santé publique (PHG, Public Health Goal) et permet de couvrir la concentration protectrice basée sur la santé (HPC, Health-Protective Concentration) de 128 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ dérivée par l'OEHHA pour les effets non cancéreux. Lors de la détermination du risque de cancer, l'OEHHA applique des facteurs correctifs liées, à l'âge pour tenir compte de la sensibilité accrue des nourrissons et des enfants aux agents cancérogènes (OEHHA, 2009). Un facteur de majoration de 10 est appliqué pour les expositions qui surviennent du 3e trimestre de grossesse jusqu'aux deux ans de l'enfant, et un facteur de 3 est appliqué pour les expositions qui surviennent de 2 à 15 ans. Ces facteurs sont appliqués quel que soit le mécanisme d'action, à moins que des données spécifiques à la substance chimique existent pour mieux guider l'évaluation des risques.

8.4 Acide monobromoacétique

Le tableau 66 présente la seule valeur de référence pour les eaux de boisson existante pour l'AMBA, proposée par l'OEHHA.

Tableau 66 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'AMBA.

Valeur de référence	Organisme	OEHHA
	Année	2022
	Nom	Public health goal (PHG)
	Valeur	25 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
	Référence	OEHHA (2022)

VTR servant de base à la VR	Nom	<i>Acceptable Daily Dose (ADD)</i>
	Valeur	1,7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$
	Type de VTR	A seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique
Données de construction (Masse corporelle, consommation d'eau de boisson, facteur d'allocation ou valeur de l'ERI retenue, ...)		Taux moyen de consommation d'eau potable au cours de la vie : 0,0530 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ Facteur d'allocation : 80 %

8.4.1 OEHHA (2022)

Dans son rapport sur les AHA dans les EDCH, l'OEHHA a établi un objectif de santé publique (PHG, public health goal) dans l'EDCH de 25 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ pour l'AMBA. Pour cela, il a retenu :

- une VTR chronique par voie orale de 1,7 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$;
- le taux d'ingestion d'eau quotidien moyen pondéré dans le temps pour une durée de vie de 70 ans pour la population générale de 0,053 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ (OEHHA, 2012) ;
- une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique de 80 % est retenue compte tenu des incertitudes concernant l'exposition à des milieux autres que l'eau du robinet désinfectée.

8.5 Acide dibromoacétique

Le tableau 67 présente les valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ADBA.

Tableau 67 : Synthèse des valeurs de référence pour les eaux de boisson existantes pour l'ADBA.

Valeur de référence	Organisme	Santé Canada	OEHHA
	Année	2008	2022
	Nom	Objectif basé sur la santé	<i>Public health goal (PHG)</i>
	Valeur	2 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0,03 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
VTR servant de base à la VR	Référence	Santé Canada (2008)	OEHHA (2022)
	Nom	Excès de risque unitaire (ERU)	<i>Cancer slope factor (CSF)</i>
	Valeur	0,20 $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$	0,25 $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$
	Type de VTR	Sans seuil de dose, voie orale par eau de boisson, exposition chronique	
Données de construction (Masse corporelle, consommation d'eau de boisson, facteur d'allocation ou valeur de l'ERI retenue, ...)		Masse corporelle : adulte de 70kg Consommation hydrique : 1,5 L par jour ERI = 10^{-5}	Exposition quotidienne au cours de la vie (= somme des expositions ajustées par des facteurs de sensibilité à l'âge) : 0,129 $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ERI = 10^{-6}

8.5.1 Santé Canada (2008)

En 2008, Santé Canada a établi une valeur guide pour l'ADBA dans l'EDCH de 2 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ pour l'adulte en considérant :

- la VTR sans seuil (ERU) par voie orale de 0,20 $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$;
- une exposition chronique à l'eau de boisson d'un individu de 70 kg de masse corporelle consommant 1,5 L par jour ;

- un excès de risque individuel (ERI) de 10^{-5} .

8.5.2 OEHHA (2022)

Dans son rapport sur les AHA dans les EDCH, l'OEHHA a établi une valeur guide pour l'ADBA dans l'EDCH de $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$ en considérant :

- la VTR sans seuil (ERU) par voie orale de $0,25 (\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$;
- une exposition quotidienne au cours de la vie (= somme des exposition ajustées par des facteurs de sensibilité à l'âge) = $0,129 \text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- un excès de risque individuel (ERI) de 10^{-6} .

Cette valeur guide (*Health-protective concentration*) de $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$ est proposée par l'OEHHA comme objectif de santé publique (PHG, *Public Health Goal*). Cette valeur permet de couvrir la concentration protectrice basée sur la santé (HPC, *Health-Protective Concentration*) de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$ dérivée par l'OEHHA pour les effets non cancéreux.

Lors de la détermination du risque de cancer, l'OEHHA applique des facteurs correctifs liés, à l'âge pour tenir compte de la sensibilité accrue des nourrissons et des enfants aux agents cancérogènes (OEHHA, 2009). Un facteur de majoration de 10 est appliqué pour les expositions qui surviennent du 3^{ème} trimestre de grossesse jusqu'aux deux ans de l'enfant, et un facteur de 3 pour les expositions qui surviennent de 2 à 15 ans. Ces facteurs sont appliqués quel que soit le mécanisme d'action, à moins que des données spécifiques à la substance chimique existent pour mieux guider l'évaluation des risques.

8.6 Acide tribromochloroactique

Aucune valeur guide existante pour l'ATBA dans les EDCH n'a été identifiée à ce jour.

8.7 Acide bromochloroacétique

Aucune valeur guide existante pour l'ABCA dans les EDCH n'a été identifiée à ce jour.

8.8 Acide bromodichloroacétique

Aucune valeur guide existante pour l'ABDCA dans les EDCH n'a été identifiée à ce jour.

8.9 Acide dibromochloroacétique

Aucune valeur guide existante pour l'ADBCA dans les EDCH n'a été identifiée à ce jour.

9 Construction des valeurs guides sanitaires pour les acides haloacétiques pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH)

Dans le cadre de cette expertise, des VGS EDCH ont été élaborées à partir de VTR sélectionnées par le GT ERS EDCH :

- VTR à seuil pour l'AMCA et l'ATCA et de VTi à seuil pour l'AMBA ;
- VTR sans seuil pour l'ADCA, ADBA, ABCA et ABDCA.

Aucune VGS n'a pu être proposée pour l'ATBA et l'ADBCA dans la mesure où aucune VTR n'a pu être sélectionnée ou construite sur la base des données disponibles.

Pour l'élaboration de ces valeurs, le GT ERS EDCH a suivi les recommandations du guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*).

9.1 Élaboration d'une valeurs guides sanitaires pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR avec seuil de dose

9.1.1 Modalités de construction

Ces VGS EDCH ont été dérivées à partir d'une VTR à seuil de dose, de la masse corporelle, de la part attribuée à l'exposition par l'eau de boisson et de la consommation journalière d'eau de boisson selon l'équation 1.

$$\text{VGS EDCH} = \frac{\text{VTR} \times F_{\text{eau}}}{C_{\text{PC-vie-entière}}} \quad \text{Eq. 1}$$

où :

- VGS EDCH = valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en mg.L^{-1} ;
- VTR = valeur toxicologique de référence, par exemple une DJT, exprimée en $\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$;
- F_{eau} = part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson, sans unité ;
- $C_{\text{PC-vie-entière}}$ = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière, exprimée en $\text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

9.1.2 Part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson (F_{eau})

Pour déterminer la part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson à utiliser lors de l'élaboration des VGS EDCH de l'AMCA, l'ATCA et l'AMBA, le GT a utilisé le logigramme proposé par le guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*). Un examen de la littérature a été mené visant à déterminer si les données disponibles permettent de préciser la valeur de la F_{eau} en utilisant la part attribuable à l'eau de boisson par rapport à l'ensemble des expositions par voie orale pour les AHA (§ 5.2).

Il n'existe à ce jour aucune donnée d'exposition alimentaire française permettant d'estimer la part de l'exposition aux AHA par l'eau de boisson face à l'exposition totale par voie orale. Les données bibliographiques disponibles à ce jour ont mis en évidence la présence des AHA dans les boissons chaudes préparées avec de l'EDCH chlorée, les boissons rafraichissantes sans alcool (BRSA) et dans l'ensemble des aliments en contact avec de l'EDCH chlorée. Il existe à ce jour peu de données dans la bibliographie concernant la contamination de ces boissons et aliments en France.

Enfin, les AHA représentent également une des familles principales de sous-produits de chloration retrouvés dans les eaux de piscines alimentées avec des EDCH pour lesquels la voie par ingestion est largement majoritaire.

Ainsi, pour le calcul des VGS EDCH, à l'instar de l'OMS (2004a, b et c), l'US EPA (2006) et Santé Canada (2008), le GT ERS EDCH retient la valeur de 20% des VTR de l'AMCA, ATCA et AMBA allouée à l'exposition par l'eau de boisson.

9.1.3 Conclusions sur la valeur guide de l'AMCA, ATCA et AMBA dans les EDCH

Sur la base d'une VTR chronique par voie orale (§7.1.2, 7.3.3 et 7.4.2) et en retenant une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique de 20 % (§ 9.1.2), une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière ($C_{PC-vie\ entière}$) de $0,035\text{ L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le GT ERS EDCH propose pour la population française :

- pour l'AMCA, une VGS EDCH de $57\ \mu\text{g.L}^{-1}$;
- pour l'ATCA, une VGS EDCH de $114\ \mu\text{g.L}^{-1}$;
- pour l'AMBA, une valeur guide indicative²⁹ dans l'EDCH (V_{Gi} EDCH) de $10\ \mu\text{g.L}^{-1}$.

9.2 Élaboration d'une valeur guide sanitaire pour les eaux destinées à la consommation humaine (VGS EDCH) à partir d'une VTR sans seuil de dose

9.2.1 Modalités de construction

Ces VGS EDCH ont été dérivées à partir d'une VTR sans seuil (à savoir un excès de risque unitaire (ERU)), la masse corporelle, la consommation journalière d'eau de boisson et l'excès de risque individuel (ERI) jugé acceptable, suivant l'équation 2.

$$\text{VGS EDCH} = \frac{\text{ERI}}{\text{ERU} \times C_{PC-vie\ entière}} \quad \text{Eq. 2}$$

où :

- VGS EDCH = valeur guide sanitaire pour les EDCH, exprimée en mg.L^{-1} ;

²⁹ A l'instar des VT_i, une V_{Gi} EDCH peut être proposée, lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VGS EDCH ne sont pas remplies mais qu'une valeur sanitaire pour les EDCH est requise, dans un contexte d'exposition donné. Cette situation résulte de l'absence de VTR pour l'AMBA et de la nécessité de dériver une valeur sanitaire pour les EDCH à partir de la VT_i.

- ERU = excès de risque unitaire suite à une exposition à une unité de dose sur la vie entière, exprimé en $(\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1})^{-1}$;
- ERI = excès de risque individuel, exprimé en nombre de cancer en excès par nombre de personnes exposée vie entière (adimensionnel) ;
- $C_{\text{PC-vie entière}}$ = consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière, exprimée en $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$.

9.2.2 Conclusions sur la valeur guide de l'ADCA, ADBA, ABCA et ABDCA dans les EDCH

Sur la base d'une VTR sans seuil par voie orale (§ 7.2.3, 7.5.3, 7.7.2, 7.8.2) et d'une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière ($C_{\text{PC-vie entière}}$) de $0,035 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$, le GT ERS EDCH propose pour la population générale française :

- pour un ERI de 10^{-5} :
 - pour l'ADCA, une VGS EDCH de $6 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;
 - pour l'ADBA, une VGS EDCH de $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;
 - pour l'ABCA, une VGS EDCH de $2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;
 - pour l'ABDCA, une VGS EDCH de $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$.
- pour un ERI de 10^{-6} :
 - pour l'ADCA, une VGS EDCH de $0,6 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;
 - pour l'ADBA, une VGS EDCH de $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;
 - pour l'ABCA, une VGS EDCH de $0,2 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;
 - pour l'ABDCA, une VGS EDCH de $0,1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$.

L'exercice de comparaison des VGS EDCH avec les concentrations d'AHA mesurées dans les EDCH à l'échelle nationale n'a pu être effectué, les données de contamination des EDCH recueillies à ce jour étant trop parcellaires.

10 Conclusions et recommandations du groupe de travail

10.1 Conclusions

Dans les EDCH, les AHA évalués dans cette expertise sont généralement des sous-produits de désinfection formés par la réaction du chlore avec la matière organique, les ions bromure présents dans les ressources en eaux. Pour rappel, cette expertise a porté uniquement sur les neuf AHA chlorés et bromés dont la présence a été documentée dans les EDCH en France, soit les molécules suivantes :

- cinq AHA réglementés (arrêtés du 11 janvier 2007 modifiés) : AMCA, ADCA, ATCA, AMBA et ADBA ;
- quatre AHA non réglementés : ATBA, ABCA, ADBCA et ABDCA.

10.1.1 Formation des acides haloacétiques dans les filières de traitement d'eaux destinées à la consommation humaine

Les AHA sont généralement présents à l'état de traces dans les ressources en eau mais ils peuvent également être formés lors de la désinfection par le chlore. L'interdiction de la préoxydation chimique par le chlore (circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000) a permis d'éviter la formation des AHA en tête de filière de traitement.

La maîtrise de la concentration en AHA dans les EDCH produites peut être obtenue par des procédés de traitement qui diminuent la concentration en matière organique et/ou l'absorbance spécifique (paramètre SUVA) ainsi que par une optimisation de la chloration (mesure de la distribution des temps de séjour de l'eau dans les réservoirs de chloration, ajustement des doses de chlore lors d'une rechloration en réseau).

Les variations journalières de la concentration en COD et du paramètre SUVA des eaux brutes imposent une optimisation en temps réel des taux de traitement et en particulier des doses de coagulant. Une filière classique de production d'EDCH à partir d'eau de surface (préozonation-clarification-interozonation-filtration sur charbon actif-chloration) permet de diminuer le potentiel de formation d'AHA de l'ordre de 60 à 70 %. Dans le réseau de distribution, les concentrations en AHA et en THM augmentent généralement avec le temps de séjour de l'eau en raison de la présence de chlore libre en début de réseau ou en sortie des postes de rechloration. Contrairement aux THM, la concentration en AHA peut diminuer dans le réseau lorsque la concentration en chlore libre est faible ($< 0,3 \text{ mg.L}^{-1}$) et si d'autres conditions sont favorables à leur dégradation par des micro-organismes (température de l'eau et/ou temps de séjour élevés).

10.1.2 Analyse des acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine

L'arrêté du 19 octobre 2017 modifié fixe la limite de quantification pour les cinq AHA réglementés dans les EDCH à $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ par substance individuelle. Le dosage de ces AHA dans l'eau fait l'objet d'une méthode d'analyse normalisée NF EN ISO 23631 (2006). Les récents progrès technologiques permettent la mise en œuvre de filières analytiques plus simples avec

notamment une injection directe en chromatographie ionique couplée à la spectrométrie de masse permettant d'atteindre une limite de quantification plus basse de l'ordre de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$. Des comparaisons inter laboratoires sont désormais disponibles pour les neuf AHA de cette expertise.

Au 1^{er} mars 2023, parmi les laboratoires agréés³⁰ pour le contrôle sanitaire des eaux, sept possèdent un agrément pour l'analyse de l'AMCA dans les EDCH, deux pour l'AMBA, l'ADBA, l'ADCA et l'ATCA, et un pour l'ABCA et l'ATBA ; aucun laboratoire n'est recensé pour l'ABDCA et l'ADBCA. Ce faible nombre de laboratoires agréés peut être expliqué par une intégration récente des AHA dans le contrôle sanitaire avec une mise en application obligatoire à compter du 1^{er} janvier 2026.

10.1.3 Évaluation des expositions aux acides haloacétiques

Concernant les données SISE-EAUX relatives aux eaux traitées, l'AHA le plus fréquemment retrouvé est l'ATCA avec 41,0 % de résultats quantifiés suivi de l'ADBA, l'AMCA et enfin l'ABDCA avec respectivement 23,8 ; 14,7 et 14,3 % de résultats quantifiés. Parmi ces AHA, les concentrations mesurées les plus élevées concernent l'AMCA et l'ATCA et dépassent $20 \mu\text{g.L}^{-1}$. L'ABDCA a été quantifié à une concentration pouvant aller jusqu'à $14,0 \mu\text{g.L}^{-1}$. Cinq AHA (ADCA, ATBA, ABCA, AMBA, ADBCA) sont peu ou pas retrouvés dans les échantillons prélevés.

Les données disponibles sur les concentrations en AHA dans les EDCH issues du Système d'information des services santé-environnement sur les eaux (SISE-Eaux) étant parcellaires et issues d'investigations menées au niveau local sans indication précise du contexte de réalisation de ces analyses, leur description a été complétée par les résultats de la campagne exploratoire menée par le LHN de l'Anses en 2016-2017 (Anses, 2020).

Au cours cette campagne, quatre AHA sur neuf (ATCA, ADBCA, ATBA, ABDCA) sont quantifiés dans les eaux brutes au moins une fois à des concentrations au-dessus de la limite de quantification de $5 \mu\text{g.L}^{-1}$; l'ABDCA est l'AHA retrouvé le plus fréquemment. La plupart des échantillons positifs ont été retrouvés dans les eaux traitées d'origine superficielle : l'ADCA, l'ATCA et l'ABDCA y sont les plus fréquemment quantifiés avec des concentrations maximales pouvant aller respectivement jusqu'à 36,4 ; 38,9 et $27,2 \mu\text{g.L}^{-1}$. Le dépassement de la limite de qualité de $60 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme des cinq AHA de la directive européenne relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine du 16 décembre 2020 n'est observé que dans trois échantillons d'eau traitée sur les 285 issus de points d'intérêt³¹ d'origine superficielle. Des concentrations en AHA plus élevées sont relevées en présence de teneurs importantes en COT et THM4, en particulier lorsque les teneurs en COT sont supérieures à la référence de qualité de 2mg.L^{-1} ou lorsque les teneurs en THM4 sont supérieures à $20 \mu\text{g.L}^{-1}$. Une corrélation positive est observée entre les espèces chlorées ou bromées de THM et d'AHA. Par ailleurs, la corrélation négative observée entre les espèces bromées et chlorées illustre l'impact de la présence d'ions bromure sur la spéciation des différents SPD.

³⁰ <https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-laboratoires-agrees-pour-le-contrôle-sanitaire-des-eaux>

³¹ Point de prélèvement proposé par les ARS et retenu en fonction de la vulnérabilité des sites.

Les données bibliographiques internationales concernant les concentrations de sous-produits de chloration dans les EDCH indiquent que l'ADCA, l'ATCA et le chloroforme (CHCl_3) sont très majoritaires (> 80 % des paramètres AHA5 et AHA9 et THM totaux) dans les eaux contenant de faibles concentrations d'ions bromure (< 20-30 $\mu\text{g.L}^{-1}$). En revanche, dans le cas particulier d'eaux chargées en ions bromure (> 500 $\mu\text{g.L}^{-1}$, biseaux salés, pollution par des mines de sel, ...), la chloration conduit principalement à la formation d'AHA bromés. Les concentrations des quatre AHA non réglementés (ABCA, ABDCA, ADBCA et ATBA) peuvent alors représenter une fraction importante (20 à 45 %) des AHA9.

Les AHA peuvent également être présents dans les boissons préparées avec de l'eau chlorée et dans les aliments qui ont été mis en contact avec de l'eau chlorée lors des opérations de lavage, désinfection, rinçage, blanchiment, cuisson et mise en conserve. Les concentrations les plus élevées en AHA sont retrouvées dans les boissons rafraîchissantes non alcoolisées qui contiennent les plus fortes proportions d'EDCH (concentration totale en AHA9 et en acide iodoacétique pouvant aller jusqu'à 73 $\mu\text{g.L}^{-1}$ dans une étude) et dans les boissons chaudes. L'ADCA et l'ATCA représentent les deux AHAs majoritaires. Compte tenu de leur faible stabilité thermique, les acides trihalogénés bromés (ABDCA, ACDBA et ATBA) éventuellement présents dans l'EDCH chlorée sont rapidement décomposés durant l'ébullition.

Les AHA, en particulier ADCA et ATCA, représentent une des familles principales de sous-produits de chloration dans les eaux de piscines publiques alimentées par des EDCH. Pour les piscines alimentées en eau de mer, les AHA bromés sont majoritaires. Les données bibliographiques montrent que les AHA sont présents dans une gamme très large de concentrations (en fonction du taux de renouvellement de l'eau dans les bassins et de la fréquentation) et à des niveaux de concentrations qui peuvent être très supérieurs à ceux présents dans les EDCH (jusqu'à 1437 $\mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme des concentrations en AMCA, ADCA et ATCA dans des piscines couvertes). Par rapport à l'inhalation et l'absorption cutanée, l'ingestion représente la voie très majoritaire d'exposition aux AHA pour les baigneurs.

10.1.4 Effets sur la santé

■ Toxicocinétique

L'absorption, le mode de distribution (libre ou fixé aux protéines plasmatiques) et le métabolisme des AHA dépendent du nombre et du type d'halogènes substitués. Parmi les substances les plus étudiées, des variabilités inter-espèces ont été mises en lumière. Certains AHA, comme l'ADBA et l'ABCA, ont une biodisponibilité plus faible, ce qui est potentiellement lié à un effet de premier passage hépatique. La biotransformation hépatique des acides di et trihaloacétiques fait intervenir la glutathion-S-transférase GSTZ1. Or, ces substances sont capables d'inhiber cette enzyme perturbant leur propre métabolisme et entraînant l'accumulation de métabolites toxiques. La durée d'exposition est un élément-clé probable dans le devenir et la toxicité de ces substances. La biotransformation par déshalogénéation de certains acides trihaloacétiques conduit à des acides dihaloacétiques qui sont par la suite métabolisés à leur tour en glyoxylate. L'élimination de ces substances se fait pour la plupart par voie rénale et semble augmenter avec le nombre d'halogènes présents dans la structure. Les AHA dihalogénés sont très largement métabolisés avant leur élimination. En revanche, chez l'Homme comme chez l'animal, le métabolisme de l'ATCA est faible puisqu'il est presque entièrement éliminé sous forme inchangée dans les urines.

■ Toxicité chronique

A ce jour, le jeu de données disponibles relatives à une exposition chronique par voie orale aux AHA est très variable d'une substance à l'autre.

Aucune donnée de toxicité chronique n'a pu être identifiée pour l'ATBA et l'ADBCA. Concernant l'AMBA, il est difficile de conclure quant aux effets survenus lors d'une exposition chronique par voie orale, la seule étude disponible ayant davantage été conçue pour estimer une dose toxique chez des animaux de rente. Pour l'ADBA, l'ABCA et l'ABDCA, les seules données disponibles sont issues de rapports élaborés par le National Program Toxicology (NTP), visant à évaluer à l'origine le niveau de preuve de l'activité cancérigène de chaque substance. Les AHA les plus étudiés sont l'ADCA et l'ATCA.

Après une exposition chronique par voie orale, des effets hépatiques sont observés (modification du poids du foie, nécrose et/ou modifications histopathologiques) pour la plupart des AHA (AMCA, ADCA, ATCA, ADBA, ABCA, ADBCA), et constituent le plus souvent les effets les plus sensibles. Cependant, dans les études disponibles pour l'ATCA, seuls les effets sur le foie étaient observés et analysés. Il ne peut donc être exclu que l'ATCA entraîne des effets sur d'autres organes.

D'autres effets ont pu également être observés : l'AMCA entraîne une diminution du poids corporel, des reins et de la rate. Une néphropathie a pu être observée après exposition à l'ADBA. L'ABDCA entraîne également des effets au niveau de la moelle osseuse (angiectasie et hyperplasie).

■ Génotoxicité

En général, les résultats de mutagénicité (mutations réverses, réponse SOS et induction de prophages) chez diverses souches de *Salmonella Typhimurium* et *Escherichia coli* sont majoritairement négatifs pour l'ATCA et généralement positifs pour l'AMBA, ADBA, ABCA, ABDCA et ADBCA. Chez l'AMCA, ADCA et ATBA, les résultats de ces tests peuvent se montrer faiblement positifs ou mixtes dans l'ensemble. L'activation métabolique ne renforce habituellement pas la mutagénicité voire parfois la diminue.

Les preuves les plus solides de génotoxicité sont plutôt apportées par des modèles mammaliens et concernent les ruptures de brins de l'ADN, les mutations géniques, l'apparition de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques. Pour ces types d'essais, ce sont là encore les molécules bromées qui montrent le plus clairement des effets.

■ Cancérogénicité

○ Chez l'Animal

Les preuves du potentiel cancérigène des AHA chez les animaux de laboratoire sont relativement solides. À l'exception de l'AMCA, tous les AHA pour lesquels des études de cancérogénicité sont disponibles induisent une augmentation significative de l'incidence de cancers :

- l'ADCA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris B6C3F1 des deux sexes et chez les rats Fischer 344 mâles.
- l'ATCA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris B6C3F1 des deux sexes mais pas chez les rats Fischer 344 mâles (les rats femelles n'ont pas été testés).
- l'ADBA provoque des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles, des hépatoblastomes et des tumeurs pulmonaires chez les souris

mâles. Chez les rats femelles, il induit des leucémies à cellules mononucléaires et chez les rats mâles, des mésothéliomes malins.

- l'ABCA provoque des mésothéliomes malins et des adénomes du gros intestin chez les rats mâles, des fibroadénomes multiples de la glande mammaire chez les rats femelles, des hépatoblastomes chez les souris mâles et des adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles.
- l'ABDCA provoque des adénomes ou des carcinomes de la glande de Harder chez les souris mâles, des hépatoblastomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles. Chez les rats mâles Fischer 344/NTac, il induit des mésothéliomes malins, des tumeurs épithéliales de la peau et des fibromes sous-cutané. Les rats femelles présentent des fibroadénomes et des carcinomes mammaires.

Des données mécanistiques, liées notamment à la génotoxicité de ces molécules, établissent la plausibilité biologique de la cancérogénicité pour l'homme de l'ADCA, l'ADBA, l'ABCA et l'ABDCA. Sur la base des données disponibles, le GT ERS EDCH considère que les preuves de la cancérogénicité de l'ATCA sont à l'heure actuelle non suffisamment étayées pour considérer les effets observés chez la souris comme pertinentes pour l'espèce humaine. Toutefois, la possibilité que l'ATCA puisse induire des effets indépendants de l'activation du PPAR α ne peut être entièrement exclue.

Pour l'AMBA, l'ATBA et l'ADBCA, aucune étude de cancérogénèse n'est actuellement disponible. En s'appuyant sur les résultats du NTP, les propriétés physico-chimiques, de données toxicocinétiques et biologiques qui démontrent la plausibilité de la cancérogénicité pour l'espèce humaine, le *National Institute of Environmental Health Sciences* (NIEHS) indique que l'on peut raisonnablement s'attendre à ce que :

- l'ADBCA soit cancérogène en se basant sur des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'ABCA ;
- l'ATBA soit cancérogène en se basant sur des preuves suffisantes de la cancérogénicité de l'ADBA.

- Chez l'Homme

Seules quatre études épidémiologiques présentent des résultats sur les relations entre expositions chroniques aux AHA et le risque de cancer chez l'Homme. Ces quatre études étaient historico-prospectives menées sur les données d'une seule et même cohorte, la Iowa Women's Health Study (IWHS) qui a recruté en 1986 un total de 41 836 femmes ménoposées âgées de 55 à 69 ans dans l'État de l'Iowa aux USA. Dans cette cohorte, aucune association significative ou forme de relation dose-réponse n'a été mise en évidence entre le risque de cancer du rein ou de l'ovaire et l'exposition aux AHA, qu'ils soient considérés individuellement (ADCA, ATCA, ABCA) ou en une somme des concentrations de différentes substances.

En revanche, des associations positives ont été observées entre :

- l'exposition à l'ADCA, l'ATCA et à la somme d'AHA et le risque de cancer de l'endomètre avec une relation dose-réponse suggérant l'existence d'un effet pour des concentrations élevées supérieures aux P95 (18,6, 29,4 et 48,5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectivement) pendant au moins 10 ans,
- l'exposition longue durée (>30 ans) à une somme d'AHA supérieure à 30 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ et le risque de cancer de l'endomètre ;
- l'exposition pendant au moins 10 ans à l'ATCA et à la somme d'AHA et le risque de cancer du rectum avec une relation dose-réponse suggérant l'existence d'un effet seuil,

- l'exposition pendant au moins 10 ans à l'ABCA et le risque de cancer du côlon avec une relation dose-réponse monotone.

La force de l'association entre l'exposition à l'ATCA et le risque de cancer du rectum peut être qualifiée d'importante car le risque de développer ce type de cancer était augmenté de plus de 90% chez les femmes exposées à des niveaux d'ATCA supérieurs à la médiane (0,63 $\mu\text{g.L}^{-1}$) comparées aux femmes avec un niveau d'ATCA inférieur au P25 (0,25 $\mu\text{g.L}^{-1}$). La force de l'association entre les expositions à l'ABCA ou à l'ATCA et le risque de cancer de l'endomètre est plus modérée. En effet, le risque de développer ce type de cancer était augmenté de 53 et 77% respectivement chez les femmes exposées à des niveaux d'ABCA et d'ATCA supérieurs aux P75 (1,9 et 1,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement) lorsqu'elles étaient comparées à des femmes exposées à des niveaux inférieurs aux P25 (ND et 0,25 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivement). La force de l'association entre exposition à l'ABCA et risque de cancer du côlon semble être la plus faible parmi les relations observées, l'augmentation du risque de développer ce type de cancer étant de l'ordre de 26% chez les femmes exposées à des niveaux d'ABCA supérieurs au 75^{ème} centile lorsqu'elles sont comparées aux femmes exposées à des niveaux inférieurs au 25^{ème}.

Ces observations ont été faites pour des concentrations en AHA qui sont relativement faibles en comparaison de celles rapportées pour les autres réseaux de distribution reposant aussi majoritairement sur des eaux souterraines aux USA.

La question de la possibilité d'extrapoler les résultats de l'IWHS à d'autres populations reste entière. En premier lieu, il ne peut être exclu que la force et la forme des relations entre exposition aux AHA et risque de cancer du rein, de l'ovaire, de l'endomètre, du côlon ou du rectum soient différentes chez des sujets exposés à des gammes différentes de concentrations en AHA. Ensuite, la population de l'IWHS est composée uniquement de femmes ménopausées et n'est donc pas représentative de l'ensemble des individus de la population générale ayant un risque de développer un cancer sur un moyen terme.

Dans chacune des études, le risque de biais de confusion semble limité dans la mesure où les principaux facteurs de risque connus des différents types de cancer ont été pris en compte dans les analyses.

En revanche, la limite majeure et commune aux quatre études de l'IWHS est le risque de biais de classement dans l'estimation de l'exposition. Bien que les analyses n'aient été conduites que chez les sujets pour qui l'historique de l'exposition au domicile était connu et stable, les niveaux des AHA ont été reconstruits rétrospectivement à partir d'un nombre limité de mesures et de données sur le traitement et la désinfection de l'eau qui n'avaient pas été récoltées avec l'objectif initial d'estimer les niveaux des AHA. En outre, aucune information sur le volume d'eau du robinet consommée par les femmes à leur résidence et sur les autres sources d'exposition (fréquentation de piscines, douches, bains, consommation d'eau en dehors du domicile, etc...) n'est disponible. Le risque de biais de classement pour l'exposition est donc très important. Le risque est identique dans le groupe de femmes qui ne développeront pas de cancer et dans le groupe des femmes qui en développeront un (biais de classement non-différentiel) ; il est ainsi probable que l'effet des AHA sur le risque de cancer ait été sous-estimé.

Enfin, les SPD de l'eau sont fortement corrélés entre eux ce qui rend difficile la distinction des effets propres des différentes entités chimiques. Les études de l'IWHS n'ont pas cherché à traiter la question de ces corrélations et ne permettent pas de définir les toxicités individuelles des AHA et des THM.

En conclusion, les données épidémiologiques reposent sur une seule cohorte et sont accompagnées de limites méthodologiques importantes ; elles ne permettent donc pas actuellement de déterminer s'il existe une association entre l'exposition à long terme aux AHA et le risque de cancer chez l'Homme.

■ Reprotoxicité

○ Chez l'Animal

Peu d'effets des AHA sur la fertilité féminine sont rapportés dans la littérature, par manque d'études ou par une absence d'effet. Ainsi, aucune étude n'est disponible pour l'AMCA, l'ATCA, l'AMBA, l'ATBA, l'ABDCA et l'ADBCA. Les études publiées sur les effets de l'ADCA et l'ABCA ne mettent pas en évidence de perturbation de la fertilité féminine par ces AHA. Trois études réalisées avec l'ADBA indiquent une altération du cycle œstral pendant la durée de l'exposition.

Concernant la fertilité masculine, aucune étude n'est disponible pour l'ATBA, l'ABDCA et l'ADBCA. Pour l'AMCA, l'ATCA et l'AMBA, peu d'études sont disponibles. Les AHA les plus étudiés sont les dihalocétiques : l'ADCA, l'ADBA et l'ABCA. Les effets observés aux doses les plus faibles sont majoritairement des altérations histologiques des tubes séminifères avec une dégénérescence de l'épithélium germinal. L'ATCA conduit à une dégénérescence des tubes séminifères après exposition à une dose de 68 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Les autres AHA conduisent à une altération de la fertilité masculine à des doses plus faibles comprises entre 1,6 et 12,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ (ABCA>ADBA>AMBA>ADCA). Néanmoins, les différences de protocoles expérimentaux (espèces, doses étudiées, temps d'exposition) ne permettent pas de comparer les résultats des études de manière rigoureuse.

Les effets des AHA sur le développement embryo-fœtal ont été étudiés notamment pour l'AMCA, ADCA, l'ATCA, et l'ADBA. Une étude contenant de nombreux biais est disponible pour l'AMBA et seuls des résumés d'études sont disponibles concernant l'ATBA et l'ABCA. Aucune étude n'est retrouvée pour l'ABDCA et l'ADBCA. Les effets majeurs rapportés dans la littérature concernant l'ADCA et l'ATCA, sont des effets sur le poids et la taille des fœtus et des malformations cardiaques.

○ Chez l'Homme

A ce jour, la majorité des études épidémiologiques ciblant les effets sur la fertilité et le développement foeto-embryonnaire dans l'espèce humaine sont consacrées aux sous-produits de désinfection pris dans leur globalité ou spécifiquement aux THM ; l'exposition aux AHA n'est prise en compte que dans une minorité des études et les AHA considérés varient d'une étude à l'autre.

Dans les études s'intéressant aux effets des AHA sur la fertilité masculine dans l'espèce humaine, le mode de recrutement des hommes (dans des centres de consultation pour hypofertilité) et l'absence de précision sur d'autres facteurs explicatifs de cette hypofertilité (exposition professionnelle à des substances reprotoxiques, problèmes de fertilité chez la partenaire ...) ne permettent pas de conclure formellement. Cependant, de récentes études utilisant l'ATCA urinaire comme biomarqueur d'exposition aux SPD (dont les AHA) évoquent leur rôle sur des biomarqueurs du stress oxydant, lui-même suspecté d'altérer la qualité du sperme chez l'Homme.

L'impact des AHA sur le développement foeto-embryonnaire est encore plus complexe à estimer, dans la mesure où les études reposent très souvent :

- sur des études épidémiologiques basées sur des méthodologies différentes (transversales, cas-témoins, cohorte) ;
- sur un niveau d'exposition non déterminé au niveau individuel mais calculé à partir des concentrations en AHA mesurées dans le réseau public de distribution d'eau dans la zone d'habitation des sujets potentiellement consommée par les femmes enceintes ;
- sur une mesure ponctuelle d'exposition aux concentrations en SPD totaux , et secondairement d'AHA, à des périodes différentes de la grossesse (au 1^{er} ou au 2^{ème} ou au 3^{ème} trimestre), présents dans l'eau du réseau le plus souvent distribuée dans les zones d'habitations des participant(e)s ;
- et sur des effets très différents d'une étude à l'autre (retard de croissance intra-utérin, hypotrophie fœtale, naissance prématurée, petit poids à la naissance, malformations congénitales et/ou mortalité) ; l'hétérogénéité de ces effets ne facilite pas les comparaisons entre études.

Que ce soit pour la fertilité et/ou le développement foeto-embryonnaire, quelques études mettent en évidence des associations avec les concentrations calculées en AHA dans l'eau distribuée par le réseau présent dans la zone d'habitation des sujets. Néanmoins, ces études ne sont pas suffisamment robustes pour pouvoir affirmer que l'exposition aux AHA *via* l'eau du robinet puisse avoir des impacts significatifs sur la fertilité et/ou le développement foeto-embryonnaire. De plus, il est impossible de relier spécifiquement les effets observés à un AHA spécifique, car ces études considèrent soit les AHA5, soit les AHA9.

Dans quelques études, l'ATCA urinaire est mentionné comme biomarqueur, mais il est alors plutôt considéré comme un biomarqueur d'exposition de l'ensemble des SPD ; à la vue des données disponibles, il est impossible de considérer l'ATCA urinaire comme un biomarqueur spécifique des AHA.

La détermination des niveaux d'exposition repose sur des données agrégées (et non individuelles), le plus souvent issues de données du contrôle sanitaire de l'EDCH distribuée dans les zones d'habitation des sujets inclus dans ces études épidémiologiques ; les biais de classification et d'attrition ne peuvent alors pas être exclus, et donc faussent les relations avec les effets sur la santé. De plus, très souvent, les effets sur la santé humaine sont rapportés à l'ensemble des SPD, et non à des substances chimiques spécifiques. Il est alors très difficile d'isoler le rôle spécifique des AHA sur la santé humaine.

10.1.5 Valeurs guide sanitaires (VGS) pour les eaux destinées à la consommation humaines pour les acides haloacétiques

Dans le cadre de cette expertise, des VGS EDCH ont été élaborées à partir de :

- VTR à seuil pour l'AMCA et l'ATCA et d'une valeur toxicologique indicative (VTi) à seuil pour l'AMBA
- VTR sans seuil pour l'ADCA, ADBA, ABCA et ABDCA.

Aucune VGS n'a pu être proposée pour l'ATBA et l'ADBCA dans la mesure où aucune VTR n'a pu être sélectionnée ou construite sur la base des données disponibles.

Pour calculer ces valeurs, le GT ERS EDCH a suivi les recommandations du guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence (Anses, *rapport en cours de finalisation*)

Le tableau 68 reprend les valeurs toxicologiques de références retenues par le GT ERS EDCH et les VGS EDCH correspondantes.

■ Valeurs toxicologiques de référence (VTR) retenues par le GT ERS EDCH

Le GT ERS EDCH a retenu :

- pour l'AMCA et l'ATCA, des VTR chroniques à seuil par voie orale de 10 et 20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, respectivement ;
- pour l'AMBA, une VTR chronique à seuil par voie orale de 1,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$. Toutefois, compte tenu des incertitudes fortes relatives à la VTR de l'AMBA, le GT ERS EDCH a considéré cette valeur comme une VTi ;
- pour l'ADCA et l'ADBA, les VTR sans seuil par voie orale de 0,048 et 0,25 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), respectivement ;

S'agissant de l'ABCA et l'ABDCA, le GT a proposé les VTR sans seuil par voie orale de 0,16 et 0,25 ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$), respectivement.

Concernant l'ATBA et l'ADBCA, à ce jour, aucune valeur toxicologique de référence n'a été proposée et en raison de l'absence de données disponibles, aucune VTR ne peut être calculée pour une exposition chronique par voie orale.

■ Elaboration des valeurs guides sanitaires (VGS) EDCH à partir d'une valeur toxicologique de référence avec seuil de dose

Sur la base des VTR chroniques par voie orale indiquées et en retenant une part de la VTR allouée à l'exposition hydrique de 20 %³² et une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière de 0,035 $\text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » proposent :

- Pour l'AMCA, une VGS EDCH de 57 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Pour l'ATCA, une VGS EDCH de 114 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Pour l'AMBA, une valeur guide indicative³³ (VGi EDCH) dans l'EDCH de 10 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

■ Elaboration des valeurs guides sanitaires (VGS) EDCH à partir d'une valeur toxicologique de référence sans seuil de dose

Sur la base d'une VTR sans seuil par voie orale et d'une consommation journalière d'eau de boisson rapportée à la masse corporelle pondérée sur la vie entière ($C_{\text{PC-vie entière}}$) de 0,035 $\text{L.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$, le GT ERS EDCH propose pour la population générale française :

- Pour un ERI de 10^{-5} :
 - Pour l'ADCA, une valeur guide dans l'EDCH de 6 $\mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ADBA, une valeur guide dans l'EDCH de 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$

³² Part de la VTR attribuée à l'exposition par l'eau de boisson (Feau) déterminée avec le logigramme proposé par l'Anses (*rapport en cours de finalisation*) – voir détails au chapitre 9.1.2.

³³ A l'instar des VTi, une VGi EDCH peut être proposée, lorsque les conditions nécessaires à l'élaboration d'une VGS EDCH ne sont pas remplies mais qu'une valeur sanitaire pour les EDCH est requise, dans un contexte d'exposition donné. Cette situation résulte de l'absence de VTR pour l'AMBA et de la nécessité de dériver une valeur sanitaire pour les EDCH à partir de la VTi.

- Pour l'ABCA, une valeur guide dans l'EDCH de 2 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Pour l'ABDCA, une valeur guide dans l'EDCH de 1 $\mu\text{g.L}^{-1}$
- Pour un ERI de 10^{-6} :
 - Pour l'ADCA, une valeur guide dans l'EDCH de 0,6 $\mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ADBA, une valeur guide dans l'EDCH de 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ABCA, une valeur guide dans l'EDCH de 0,2 $\mu\text{g.L}^{-1}$
 - Pour l'ABDCA, une valeur guide dans l'EDCH de 0,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$

L'exercice de comparaison des VGS EDCH avec les concentrations d'AHA mesurées dans les EDCH à l'échelle nationale n'a pu être effectué, les données de contamination des EDCH recueillies à ce jour étant trop parcellaires.

Tableau 68 : Synthèse des valeurs toxicologiques de références retenues ou construites pour chaque acide haloacétique et leur VGS EDCH correspondant

AHA considéré	AMCA	ADCA	ATCA	AMBA	ADBA	ATBA	ABCA	ABDCA	ADBCA
Type de VTR par voie orale pour une exposition chronique	A seuil	Sans seuil	A seuil	A seuil*	Sans seuil	Pas de VTR ni VGS EDCH disponible ou constructible	Sans seuil	Sans seuil	Pas de VTR ni VGS EDCH disponible ou constructible
Organisme	US EPA	US EPA	US EPA	OEHHA	OEHHA		Anses	Anses	
Année	2006	2003	2011	2022	2022		2023	2023	
Nom	Reference dose (RfD)	Cancer slope factor (CSF)	Reference dose (RfD)	Acceptable daily dose (ADD)	Cancer slope factor (CSF)		Excès de risque unitaire (ERU)	Excès de risque unitaire (ERU)	
VTR	10 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	0,048 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	20 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	1,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$	0,25 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$		0,16 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	0,25 $(\text{mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$	
VGS EDCH ($\mu\text{g.L}^{-1}$)	57	6 pour un ERI de 10^{-5} 0,6 pour un ERI de 10^{-6}	114	10**	1 pour un ERI de 10^{-5} 0,1 pour un ERI de 10^{-6}		2 pour un ERI de 10^{-5} 0,2 pour un ERI de 10^{-6}	1 pour un ERI de 10^{-5} 0,1 pour un ERI de 10^{-6}	

*VTi ** VGi

10.2 Recommandations du GT

Le GT ERS EDCH et le CES Eaux rappellent que la limite de qualité $60 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour la somme de cinq AHA vise à réduire les concentrations de ces sous-produits de la chloration dans l'EDCH sans compromettre l'efficacité de la désinfection. Pour cela, l'optimisation de la filière de traitement ou de la rechloration en réseau de distribution doit permettre d'atteindre les concentrations en AHA les plus faibles possibles dans l'EDCH. Ainsi, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » recommandent :

- de limiter la formation des sous-produits de chloration tout en garantissant la désinfection ;
- de respecter la circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000 qui fait mention d'une interdiction de chloration de l'eau brute en début de filière de traitement ;
- d'optimiser l'élimination des précurseurs d'AHA dans la filière de traitement en diminuant la teneur en matière organique résiduelle (COT) ou son aromaticité (SUVA) avant l'étape finale de chloration ;
- d'adapter la chloration en sortie de production et les rechlorations éventuelles au niveau des réseaux de distribution.

Concernant la mise en œuvre du contrôle sanitaire ainsi que de la surveillance exercée par la personne responsable de la production et distribution de l'eau (PRPDE) pour les AHA dans les EDCH, le GT ERS EDCH et le CES « Eaux » recommandent :

- un élargissement de la liste des AHA recherchés, au-delà des cinq AHA réglementés, en particulier l'inclusion des quatre AHA bromés non réglementés (ABCA, ABDCA, ADBCA et ATBA) lorsque les THM prédominants dans les eaux traitées sont le chlorodibromométhane et le bromoforme (la formation de CHClBr_2 et CHBr_3 est un indicateur de la présence des quatre AHA bromés non réglementés) ;
- que les stratégies d'échantillonnage ne soient pas systématiquement calquées sur celles des THM et prennent en compte les possibles variations de concentrations en AHA selon les saisons ou le long de la filière de production et de distribution d'EDCH. L'échantillonnage doit permettre de refléter la diversité des situations rencontrées au sein d'un même réseau :
 - entre le point de mise en distribution et les points d'usage ;
 - entre les différents temps de séjour de l'eau et d'éventuelles rechlorations ;
 - entre les saisons ;
- la mise en œuvre des techniques analytiques permettant d'atteindre les limites de quantification les plus basses possibles avec un objectif d'un tiers de la VGS EDCH ;

Le GT ERS EDCH et le CES Eaux recommandent que l'interprétation des résultats d'analyse ne se limite pas à la valeur de la somme des AHA5 réglementés et que les concentrations individuelles de chaque AHA soient prises en considération au regard des VGS EDCH proposées (Tableau 68).

Concernant l'acquisition de connaissances, le GT ERS EDCH et le CES Eaux recommandent :

- de mieux documenter les conditions de formation des AHA de la ressource jusqu'au point d'usage ;
- d'investiguer les effets chroniques d'une exposition par voie orale permettant la construction de VTR robuste pour l'AMBA, l'ATBA et l'ADBCA ;
- de conforter et compléter les données toxicologiques pour les AHA pour lesquels une VTR a été fixée ;
- de mettre en place des études épidémiologiques ciblant les effets des AHA contenus dans l'EDCH sur la santé, notamment orientées sur la reprotoxicité, avec une estimation précise des niveaux d'exposition aux AHA et autres SPD (THM, haloacétonitriles (HAN),...) au niveau individuel ;
- de documenter les niveaux de contamination pour les quatre AHA bromés non réglementés et les AHA iodés non recherchés lors de la campagne exploratoire du LHN pour lesquels aucune donnée n'est publiée pour les EDCH françaises ;
- de mieux documenter les teneurs en brome et en iode le cas échéant.

11 Bibliographie

11.1 Publications

- Aasen, T., M. Mesnil, C.C. Naus, P.D. Lampe, D.W. Laird, T. Aasen, M. Mesnil, C.C. Naus, P.D. Lampe, et D.W. Laird. 2016. « Gap Junctions and Cancer ». *Nat Rev Cancer* 16, 12: 775-88.
- Abbas, R., et J. W. Fisher. 1997. « A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Trichloroethylene and Its Metabolites, Chloral Hydrate, Trichloroacetate, Dichloroacetate, Trichloroethanol, and Trichloroethanol Glucuronide in B6C3F1 Mice ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 147 (1): 15-30. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8190>.
- Agbekodo, K., B. Legube, P. Côté, et M.M. Bourbigot. 1994. « Performance de la nanofiltration pour l'élimination de la matière organique naturelle: essais sur l'usine de Méry/Oise ». *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*. <https://doi.org/10.7202/705196ar>.
- Agbenyega, Tsiri, Tim Planche, George Bedu-Addo, Daniel Ansong, Alex Owusu-Ofori, Venkatesh A. Bhattaram, Nelamangala V. Nagaraja, et al. 2003. « Population Kinetics, Efficacy, and Safety of Dichloroacetate for Lactic Acidosis Due to Severe Malaria in Children ». *Journal of Clinical Pharmacology* 43 (4): 386-96. <https://doi.org/10.1177/0091270003251392>.
- Ali, A., M. Kurzawa-Zegota, M. Najafzadeh, R. C. Gopalan, M. J. Plewa, et D. Anderson. 2014. « Effect of Drinking Water Disinfection By-Products in Human Peripheral Blood Lymphocytes and Sperm ». *Mutation Research* 770 (décembre): 136-43. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.08.003>.
- Allen, Bruce C., et Jeffrey W. Fisher. 1993. « Pharmacokinetic Modeling of Trichloroethylene and Trichloroacetic Acid in Humans ». *Risk Analysis* 13 (1): 71-86. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1993.tb00730.x>.
- Amacher, D. E., et G. N. Turner. 1982. « Mutagenic Evaluation of Carcinogens and Non-Carcinogens in the L5178Y/TK Assay Utilizing Postmitochondrial Fractions (S9) from Normal Rat Liver ». *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects* 97 (1): 49-65. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(82\)90019-X](https://doi.org/10.1016/0165-1161(82)90019-X).
- Anderson, W. B., P. G. Board, B. Gargano, et M. W. Anders. 1999. « Inactivation of Glutathione Transferase Zeta by Dichloroacetic Acid and Other Fluorine-Lacking Alpha-Haloalkanoic Acids ». *Chemical Research in Toxicology* 12 (12): 1144-49. <https://doi.org/10.1021/tx990085i>.
- Anses. 2011. « Valeur toxicologique de référence des acides haloacétiques ». Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective. Anses. 2012. « AVIS et rapport de l'Anses relatif à l'Evaluation des risques sanitaires liés aux piscines - Partie I : piscines réglementées ». <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAU2007sa0409Ra.pdf>. Anses. 2020. « Campagne nationale de mesure de l'occurrence de composés émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine: acides haloacétiques - chlorates - phtalates - *rouxiella chamberiensis* ». Programme de travail des laboratoires : 2013-2014 ; Maisons-Alfort.

- Anses.(*rapport en cours de finalisation*). Guide d'élaboration et de choix des valeurs de référence. Maisons-Alfort : Anses.
- Ao, X., Z. Chen, S. Li, C. Li, Z. Lu, et W. Sun. 2020. « The impact of UV treatment on microbial control and DBPs formation in full-scale drinking water systems in northern China ». *Journal of Environmental Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.08.003>.
- Aouache, Rajaa, Louise Biquard, Daniel Vaiman, et Francisco Miralles. 2018. « Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases ». *International Journal of Molecular Sciences* 19 (5): 1496. <https://doi.org/10.3390/ijms19051496>.
- Archer, A D., et P. C. Singer. 2006. « Effect of SUVA and enhanced coagulation on removal of TOX precursors ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2006.tb07737.x>.
- Attene-Ramos, M. S., E. D. Wagner, et M. J. Plewa. 2010. « Comparative Human Cell Toxicogenomic Analysis of Monohaloacetic Acid Drinking Water Disinfection Byproducts ». *Environmental Science & Technology* 44 (19): 7206-12. <https://doi.org/10.1021/es1000193>.
- Austin, E. W., J. R. Okita, R. T. Okita, J. L. Larson, et R. J. Bull. 1995. « Modification of Lipoperoxidative Effects of Dichloroacetate and Trichloroacetate Is Associated with Peroxisome Proliferation ». *Toxicology* 97 (1-3): 59-69. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(94\)02926-L](https://doi.org/10.1016/0300-483X(94)02926-L).
- Austin, E. W., J. M. Parrish, D. H. Kinder, et R. J. Bull. 1996. « Lipid Peroxidation and Formation of 8-Hydroxydeoxyguanosine from Acute Doses of Halogenated Acetic Acids ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 31 (1): 77-82. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0078>.
- Bader, E. L., S. E. Hrudey, et K. L. Froese. 2004. « Urinary Excretion Half Life of Trichloroacetic Acid as a Biomarker of Exposure to Chlorinated Drinking Water Disinfection By-Products ». *Occupational and Environmental Medicine* 61 (8): 715-16. <https://doi.org/10.1136/oem.2003.008698>.
- Balchak, S. K., J. M. Hedge, A. S. Murr, M. Leonard Mole, et J. M. Goldman. 2000. « Influence of the drinking water disinfection by-product dibromoacetic acid on rat estrous cyclicity and ovarian follicular steroid release in vitro ». *Reproductive Toxicology* 14 (6): 533-39. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(00\)00104-0](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(00)00104-0).
- Bannasch, P. 1996. « Pathogenesis of hepatocellular carcinoma: Sequential cellular, molecular, and metabolic changes ». *Prog Liver Dis* 14: 161-97.
- Bartsch, H., C. Malaveille, et R. Montesano. 1975. « Human, Rat and Mouse Liver-Mediated Mutagenicity of Vinyl Chloride in S. Typhimurium Strains ». *International Journal of Cancer* 15 (3): 429-37. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910150309>.
- Bartsch, H., et R. Montesano. 1975. « Mutagenic and Carcinogenic Effects of Vinyl Chloride ». *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology* 32 (2): 93-113. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(75\)90001-9](https://doi.org/10.1016/0165-1110(75)90001-9).
- Bayless, W., et R. C. Andrews. 2007. « Biodegradation of six haloacetic acids in drinking water ». *Journal of Water and Health*. <https://doi.org/10.2166/wh.2007.002>.
- Benane, S.G., C.F. Blackman, et D.E. House. 1996. « Effect of Perchloroethylene and Its Metabolites on Intercellular Communication in Clone 9 Rat Liver Cells ». *J Toxicol Environ Health* 48, 5: 427-28.

- Bentley, P., I. Calder, C. Elcombe, P. Grasso, D. Stringer, et H.-J. Wiegand. 1993. « Hepatic Peroxisome Proliferation in Rodents and Its Significance for Humans ». *Food and Chemical Toxicology* 31 (11): 857-907. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(93\)90225-N](https://doi.org/10.1016/0278-6915(93)90225-N).
- Berardi, M. R., R. Snyder, R. S. Waritz, et K. R. Cooper. 1987. « Monochloroacetic Acid Toxicity in the Mouse Associated with Blood-Brain Barrier Damage ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 9 (3): 469-79. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(87\)90029-7](https://doi.org/10.1016/0272-0590(87)90029-7).
- Berg, M., S. R. Müller, J. Mühlemann, A. Wiedmer, et R. P. Schwarzenbach. 2000. « Concentrations and Mass Fluxes of Chloroacetic Acids and Trifluoroacetic Acid in Rain and Natural Waters in Switzerland ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es990855f>.
- Bhat, H. K., M. F. Kanz, G. A. Campbell, et G. A. S. Ansari. 1991. « Ninety day toxicity study of chloroacetic acids in rats ». *Toxicological Sciences* 17 (2): 240-53. <https://doi.org/10.1093/toxsci/17.2.240>.
- Bhunya, S. P., et G. B. Jena. 1996. « The Evaluation of Clastogenic Potential of Trichloroacetic Acid (TCA) in Chick in Vivo Test System ». *Mutation Research* 367 (4): 254-59.
- Bodensteiner, K. J., H. R. Sawyer, C. L. Moeller, C. M. Kane, K. Y. F. Pau, G. R. Klinefelter, et D. N. R. Veeramachaneni. 2004. « Chronic Exposure to Dibromoacetic Acid, a Water Disinfection Byproduct, Diminishes Primordial Follicle Populations in the Rabbit ». *Toxicological Sciences* 80 (1): 83-91. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh135>.
- Bojes, H.K., D.R. Germolec, et P. Simeonova. 1997. « Antibodies to Tumor Necrosis Factor a Prevent Increases in Cell Replication in Liver Due to the Potent Peroxisome Proliferator WY-14,643 ». *Carcinogenesis* 18: 669-74.
- Bouillot, P., P. Servais, G. Billen, et Y. Levi. 1992. « Biodegradable dissolved organic carbon removal during biological filtration on granular activated carbon ». *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*. <https://doi.org/10.7202/705152ar>.
- Bove, FJ, MC Fulcomer, Judith B. Klotz, J Esmart, EM Dufficy, et JE Savrin. 1995. « Public drinking water contamination and birth outcomes. » *American Journal of Epidemiology* 141 (9): 850-62. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117521>.
- Brunet, R, F Berne, et J De Laat. 2010. « Sous-produits de chloration dans les eaux de piscines publiques. » *L'Eau, L'industrie, Les Nuisances*, n° 333: 83-88.
- Bryant, B.J., M.P. Jokinen, S.L. Eustis, M.B. Thompson, et K.M. Abdo. 1992. « Toxicity of Monochloroacetic Acid Administered by Gavage to F344 Rats and B6C3F1 Mice for up to 13 Weeks ». *Toxicology* 72 (1): 77-87. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(92\)90087-U](https://doi.org/10.1016/0300-483X(92)90087-U).
- Bull, R. J. 2000. « Mode of Action of Liver Tumor Induction by Trichloroethylene and Its Metabolites, Trichloroacetate and Dichloroacetate ». *Environmental Health Perspectives* 108 Suppl 2 (mai): 241-59. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s2241>.
- Bull, R. J., G. A. Orner, R. S. Cheng, L. Stillwell, A. J. Stauber, L. B. Sasser, M. K. Lingohr, et B. D. Thrall. 2002. « Contribution of Dichloroacetate and Trichloroacetate to Liver Tumor Induction in Mice by Trichloroethylene ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 182 (1): 55-65. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9427>.

- Bull, R. J., I.M. Sanchez, M.A. Nelson, J.L. Larson, et A.J. Lansing. 1990. « Liver Tumor Induction in B6C3F1 Mice by Dichloroacetate and Trichloroacetate ». *Toxicology* 63 (3): 341-59. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(90\)90195-M](https://doi.org/10.1016/0300-483X(90)90195-M).
- Bull, Richard J., Gayle A. Orner, Rita S. Cheng, Lisa Stillwell, Anja J. Stauber, Lyle B. Sasser, Melissa K. Lingohr, et Brian D. Thrall. 2002. « Contribution of Dichloroacetate and Trichloroacetate to Liver Tumor Induction in Mice by Trichloroethylene ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 182 (1): 55-65. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9427>.
- Bull, Richard J., Idalia M. Sanchez, Mark A. Nelson, Jeffrey L. Larson, et Alexis J. Lansing. 1990. « Liver Tumor Induction in B6C3F1 Mice by Dichloroacetate and Trichloroacetate ». *Toxicology* 63 (3): 341-59. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(90\)90195-M](https://doi.org/10.1016/0300-483X(90)90195-M).
- Bull, R.J., L.B. Sasser, et X.C. Lei. 2004. « Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male B6C3F1 mice ». *Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.02.018>.
- Caldwell, J.C. 2012. « DEHP: genotoxicity and potential carcinogenic mechanisms-a review ». *Mutat Res* 751, 2: 82-157.
- Cardador, M. J., et M. Gallego. 2011. « Haloacetic Acids in Swimming Pools: Swimmer and Worker Exposure ». *Environmental Science & Technology* 45 (13): 5783-90. <https://doi.org/10.1021/es103959d>.
- Cardador, Maria Jose, Jose Fernández-Salguero, et Mercedes Gallego. 2015. « Simultaneous Quantification of Trihalomethanes and Haloacetic Acids in Cheese by On-Line Static Headspace Gas Chromatography-Mass Spectrometry ». *Journal of Chromatography. A* 1408 (août): 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.07.007>.
- Cardador, Maria Jose, et Mercedes Gallego. 2012. « Effect of the Chlorinated Washing of Minimally Processed Vegetables on the Generation of Haloacetic Acids ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60 (29): 7326-32. <https://doi.org/10.1021/jf302591u>.
- Cardador, María José, et Mercedes Gallego. 2015. « Haloacetic Acids Content of Fruit Juices and Soft Drinks ». *Food Chemistry* 173 (avril): 685-93. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.105>.
- Cardador, Maria José, et Mercedes Gallego. 2016. « Origin of Haloacetic Acids in Milk and Dairy Products ». *Food Chemistry* 196 (avril): 750-56. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.011>.
- Cardador, Maria José, et Mercedes Gallego. 2017. « Control of Disinfection By-Products in Canned Vegetables Caused by Water Used in Their Processing ». *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment* 34 (1): 10-23. <https://doi.org/10.1080/19440049.2016.1241897>.
- Cardador, Maria Jose, Mercedes Gallego, Lourdes Cabezas, et Jose Fernández-Salguero. 2016. « Detection of Regulated Disinfection By-Products in Cheeses ». *Food Chemistry* 204 (août): 306-13. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.146>.
- Carr, Tracy L., Rita Ciurlionis, Ivan Milicic, Katharine Whitney, Michael J. Liguori, Scott E. Warder, Marina I. Strakhova, et Eric A. G. Blomme. 2011. « Role of Cytochrome P450c17 α in Dibromoacetic Acid-Induced Testicular Toxicity in Rats. » *Archives of Toxicology* 85 (5): 513-23. <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0600-2>.
- Cattley, R.C., J. DeLuca, C. Elcombe, Penelope Fenner-Crisp, Brian G. Lake, D.S. Marsman, T.A. Pastoor, et al. 1998. « Do Peroxisome Proliferating Compounds Pose a

- Hepatocarcinogenic Hazard to Humans? » *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 27 (1): 47-60. <https://doi.org/10.1006/rtp.1997.1163>.
- Chaiket, T., P.C. Singer, A. Miles, M. Moran, et C. Pallotta. 2002. « Effectiveness of coagulation, ozonation, and biofiltration in controlling DBPs ». *Journal / American Water Works Association*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2002.tb10251.x>.
- Chang, H. H., H. H. Tung, C. C. Chao, et G. S. Wang. 2010. « Occurrence of Haloacetic Acids (HAAs) and Trihalomethanes (THMs) in Drinking Water of Taiwan ». *Environmental Monitoring and Assessment* 162 (1-4): 237-50. <https://doi.org/10.1007/s10661-009-0792-1>.
- Chang, L.W., F.B. Daniel, et A.B. DeAngelo. 1992. « Analysis of DNA Strand Breaks Induced in Rodent Liver in Vivo, Hepatocytes in Primary Culture, and a Human Cell Line by Chlorinated Acetic Acids and Chlorinated Acetaldehydes ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 20 (4): 277-88. <https://doi.org/10.1002/em.2850200406>.
- Cheng, S., Y.P. Wu, T.R. Young, M.C. Dodd, J. Wu, H. Zhang, Z.L. Huo, et al. 2021. « Rapid determination of trace haloacetic acids in water and wastewater using non-suppressed ion chromatography with electrospray ionization-tandem mass spectrometry ». *Science of the Total Environment*. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142297>.
- Chiu, Weihsueh A. 2011. « Trichloroacetic Acid: Updated Estimates of Its Bioavailability and Its Contribution to Trichloroethylene-Induced Mouse Hepatomegaly ». *Toxicology* 285 (3): 114-25. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.04.009>.
- Chiu, Weihsueh A., Miles S. Okino, et Marina V. Evans. 2009. « Characterizing Uncertainty and Population Variability in the Toxicokinetics of Trichloroethylene and Metabolites in Mice, Rats, and Humans Using an Updated Database, Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model, and Bayesian Approach ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 241 (1): 36-60. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.07.032>.
- Choi, Y., et Y-J. Choi. 2010. « The effects of UV disinfection on drinking water quality in distribution systems ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.09.011>.
- Chowdhury, Shakhawat, Manuel J. Rodriguez, et Rehan Sadiq. 2011. « Disinfection Byproducts in Canadian Provinces: Associated Cancer Risks and Medical Expenses ». *Journal of Hazardous Materials* 187 (1): 574-84. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.01.085>.
- Christian, M. S., R. G. York, A. M. Hoberman, R. M. Diener, L. C. Fisher, et G. A. Gates. 2001a. « Biodisposition of Dibromoacetic Acid (DBA) and Bromodichloromethane (BDCM) Administered to Rats and Rabbits in Drinking Water during Range-Finding Reproduction and Developmental Toxicity Studies ». *International Journal of Toxicology* 20 (4): 239-53. <https://doi.org/10.1080/109158101750408064>.
- Christian, M. S., R. G. York, A. M. Hoberman, J. Frazee, L. C. Fisher, W. R. Brown, et D. M. Creasy. 2002. « Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of dibromoacetic acid (DBA) in rats ». *International Journal of Toxicology* 21 (4): 237-76. <https://doi.org/10.1080/10915810290096432>.
- Christian, M.S., R.G. York, A.M. Hoberman, R.M. Diener, L.C. Fisher, et G.A. Gates. 2001b. « Biodisposition of dibromoacetic acid (DBA) and bromodichloromethane (BDCM) administered to rats and rabbits in drinking water during range-finding reproduction and developmental toxicity studies ». *International Journal of Toxicology* 20 (4): 239-53. <https://doi.org/10.1080/109158101750408064>.

- Christman, R.F., J.D. Johnson, D.L. Norwood, W.T. Liao, J.R. Hass, F.K. Pfaender, et M.J. Bobenreith. 1979. « Chlorination of Aquatic Humic Substances ». Final report of USEPA project R-804430, Cincinnati, OH: US Environmental Protection Agency.
- Chuang, Y.H., K.M. Parker, et W.A. Mitch. 2016. « Development of Predictive Models for the Degradation of Halogenated Disinfection Byproducts during the UV/H₂O₂ Advanced Oxidation Process ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b03560>.
- Cicmanec, J.L., L.W. Condie, G.R. Olson, et S.R. Wang. 1991. « 90-day toxicity study of dichloroacetate in dogs ». *Toxicological Sciences* 17 (2): 376-89. <https://doi.org/10.1093/toxsci/17.2.376>.
- CIRC. 1995. *Peroxisome Proliferation and Its Role in Carcinogenesis*. Technical Report 24. Lyon, France. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical-Publications/Peroxisome-Proliferation-And-Its-Role-In-Carcinogenesis-1995>.
- CIRC. 2013. *Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-Water*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 101. Lyon, France.
- CIRC. 2014. *Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, and Some Other Chlorinated Agents*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 106. Lyon, France.
- Commission européenne. 2013. « No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Assessment Report. Bromoacetic acid. Product-type 4 (Food and feed area disinfectants) ».
- Corton, J.C., S.P. Anderson, et A. Stauber. 2000. « Central Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in the Actions of Peroxisome Proliferators ». *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 491-518.
- Corton, J.C., M.L. Cunningham, B.T. Hummer, C. Lau, B. Meek, J.M. Peters, J.A. Popp, L. Rhomberg, J. Seed, et J.E. Klaunig. 2014. « Mode of Action Framework Analysis for Receptor-Mediated Toxicity: The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR α) as a Case Study ». *Crit. Rev. Toxicol* 44: 1-49.
- Corton, J.C., J.M. Peters, et J.E. Klaunig. 2018. « The PPAR α -Dependent Rodent Liver Tumor Response Is Not Relevant to Humans: Addressing Misconceptions ». *Archives of Toxicology* 92 (1): 83-119. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2094-7>.
- Costet, Nathalie, Ronan Garlandézec, Christine Monfort, Florence Rouget, Bertrand Gagnière, Cécile Chevrier, et Sylvaine Cordier. 2012. « Environmental and Urinary Markers of Prenatal Exposure to Drinking Water Disinfection By-Products, Fetal Growth, and Duration of Gestation in the PELAGIE Birth Cohort (Brittany, France, 2002–2006) ». *American Journal of Epidemiology* 175 (4): 263-75. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr419>.
- COT (Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. 2006. « Statement on a commercial survey investigating the occurrence of disinfectants and disinfection by-products in prepared salads. » <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/cotstatementwashands200614.pdf>.
- Cowman, G.A., et P.C. Singer. 1996. « Effect of Bromide Ion on Haloacetic Acid Speciation Resulting from Chlorination and Chloramination of Aquatic Humic Substances ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es9406905>.

- Cummings, A. M., et J. M. Hedge. 1998. « Dibromoacetic acid does not adversely affect early pregnancy in rats ». *Reproductive Toxicology* 12 (4): 445-48. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(98\)00025-2](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(98)00025-2).
- Dad, A., C.H. Jeong, J.A. Pals, E.D. Wagner, et M.J. Plewa. 2013. « Pyruvate Remediation of Cell Stress and Genotoxicity Induced by Haloacetic Acid Drinking Water Disinfection By-Products ». *Environ Mol Mutagen* 54 (8): 629-37. <https://doi.org/10.1002/em.21795>.
- Dad, Azra, Clara H. Jeong, Elizabeth D. Wagner, et Michael J. Plewa. 2018. « Haloacetic Acid Water Disinfection Byproducts Affect Pyruvate Dehydrogenase Activity and Disrupt Cellular Metabolism ». *Environmental Science & Technology* 52 (3): 1525-32. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04290>.
- Dalgaard-Mikkelsen, S., Sv. A. Kvorning, et K.O. Moller. 1955. « Toxic Effects of Monobromoacetic Acid on Pigs. » 11: 13-32.
- Daniel, F.B., A.B. DeAngelo, J.A. Stober, G.R. Olson, et N.P. Page. 1992. « Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde and dichloroacetic acid in B6C3F1 mouse ». *Fundam. Appl. Toxicol* 19: 159-68.
- Danileviciute, Asta, Regina Grazuleviciene, Jone Vencloviene, Algimantas Paulauskas, et Mark Nieuwenhuijsen. 2012. « Exposure to Drinking Water Trihalomethanes and Their Association with Low Birth Weight and Small for Gestational Age in Genetically Susceptible Women ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 9 (12): 4470-85. <https://doi.org/10.3390/ijerph9124470>.
- DeAngelo, A. B., D. Bernard Daniel, B. M. Most, et G. R. Olson. 1997. « Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats ». *Journal of Toxicology and Environmental Health* 52 (5): 425-45. <https://doi.org/10.1080/00984109708984074>.
- DeAngelo, A. B., F. B. Daniel, B. M. Most, et G. R. Olson. 1996. « The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat ». *Toxicology* 114 (3): 207-21. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(96\)03510-x](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(96)03510-x).
- DeAngelo, A. B., F. B. Daniel, J. A. Stober, et G. R. Olson. 1991. « The Carcinogenicity of Dichloroacetic Acid in the Male B6C3F1 Mouse ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 16 (2): 337-47. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(91\)90118-n](https://doi.org/10.1016/0272-0590(91)90118-n).
- DeAngelo, A. B., F. B. Daniel, D.M. Wong, et M.H. George. 2008. « The Induction of Hepatocellular Neoplasia by Trichloroacetic Acid Administered in the Drinking Water of the Male B6C3F1 Mouse ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 71 (16): 1056-68. <https://doi.org/10.1080/15287390802111952>.
- DeAngelo, A. B., M.H. George, et D.E. House. 1999. « Hepatocarcinogenicity in the Male B6C3F1 Mouse Following a Lifetime Exposure to Dichloroacetic Acid in the Drinking Water: Dose-Response Determination and Modes of Action ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 58 (8): 485-507. <https://doi.org/10.1080/009841099157115>.
- DeAngelo, A.B., et F.B. Daniel. 1990. « Comparative Carcinogenicity of Dichloroacetic (DCA) and Trichloroacetic (TCA) Acid in the Male B6C3F1 Mouse ». *Toxicologist* 10: 148.
- DeAngelo, A.B., F.B. Daniel, L. McMillan, P. Wernsing, et R.E. Savage. 1989. « Species and Strain Sensitivity to the Induction of Peroxisome Proliferation by Chloroacetic Acids ».

- Toxicology and Applied Pharmacology* 101 (2): 285-98. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(89\)90277-9](https://doi.org/10.1016/0041-008x(89)90277-9).
- DeAngelo, A.B., F.B. Daniel, B.M. Most, et G.R. Olson. 1996. « The Carcinogenicity of Dichloroacetic Acid in the Male Fischer 344 Rat ». *Toxicology* 114 (3): 207-21. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(96\)03510-x](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(96)03510-x).
- DeAngelo, A.B., F.B. Daniel, B.M. Most, et G.R. Olson. 1997. « Failure of Monochloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid Administered in the Drinking Water to Produce Liver Cancer in Male F344/N Rats ». *Journal of Toxicology and Environmental Health* 52 (5): 425-45. <https://doi.org/10.1080/00984109708984074>.
- DeAngelo, A.B., F.B. Daniel, J.A. Stober, et G.R. Olson. 1991. « The Carcinogenicity of Dichloroacetic Acid in the Male B6C3F1 Mouse ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 16 (2): 337-47. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(91\)90118-n](https://doi.org/10.1016/0272-0590(91)90118-n).
- DeAngelo, Anthony B., F. Bernard Daniel, Diana M. Wong, et Michael H. George. 2008. « The Induction of Hepatocellular Neoplasia by Trichloroacetic Acid Administered in the Drinking Water of the Male B6C3F1 Mouse ». *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 71 (16): 1056-68. <https://doi.org/10.1080/15287390802111952>.
- Dees, C., et C. Travis. 1994. « Trichloroacetate stimulation of liver DNA synthesis in male and female mice ». *Toxicology Letters*. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(94\)90129-5](https://doi.org/10.1016/0378-4274(94)90129-5).
- DeMarini, D.M., E. Perry, et M.L. Shelton. 1994. « Dichloroacetic acid and related compounds: induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA100 ». *Mutagenesis* 9 (5): 429-37. <https://doi.org/10.1093/mutage/9.5.429>.
- Ding, S., W. Chu, S. W. Krasner, Y. Yu, C. Fang, B. Xu, et N. Gao. 2018. « The stability of chlorinated, brominated, and iodinated haloacetamides in drinking water ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.06.024>.
- Dodds, L, W King, C Woolcott, et J Pole. s. d. « Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes ». *Epidemiology* 10 (3): 233-37.
- Duan, J., W. Li, P. Sun, Q. Lai, D. Mulcahy, et S. Guo. 2013. « Rapid Determination of Nine Haloacetic Acids in Wastewater Effluents Using Ultra-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry ». *Analytical Letters*. <https://doi.org/10.1080/00032719.2012.729238>.
- ECB. 2007. « European Chemical Bureau. European Union Risk Assessment Report : Monochloroacetic Acid (MCAA) ». VOL 52.
- Edzwald, J.K. 1993. « Coagulation in Drinking Water Treatment: Particles, Organics and Coagulants ». *Water Science and Technology*. <https://doi.org/10.2166/wst.1993.0261>.
- Edzwald, J.K., et J.E. Tobiasson. 1999. « Enhanced Coagulation: US Requirements and a Broader View ». *Water Science and Technology*. <https://doi.org/10.2166/wst.1999.0444>.
- Egger, M., G. D. Smith, M. Schneider, et C. Minder. 1997. « Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test ». *BMJ* 315 (7109): 629-34. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
- El Arem, Amira, Lamia Lahouar, Emna Behija Saafi, Amira Thouri, Fatma Ghrairi, Zohra Houas, Fadoua Neffati, et Lotfi Achour. 2017. « Dichloroacetic Acid-Induced Testicular Toxicity in Male Rats and the Protective Effect of Date Fruit Extract ». *BMC Pharmacology & Toxicology* 18 (1): 17. <https://doi.org/10.1186/s40360-017-0127-8>.

- Elcombe, C.R. 1985. « Species differences in carcinogenicity and peroxisome proliferation due to trichloroethylene: a biochemical human hazard assessment ». *Archives of Toxicology. Supplement.* = *Archiv Fur Toxikologie. Supplement.* https://doi.org/10.1007/978-3-642-69928-3_2.
- Ellis, D.A., M.L. Hanson, P.K. Sibley, T. Shahid, N.A. Fineberg, K.R. Solomon, D.C.G. Muir, et S.A. Mabury. 2001. « The fate and persistence of trifluoroacetic and chloroacetic acids in pond waters ». *Chemosphere.* [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(00\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(00)00066-7).
- Epstein, D.L., G.A. Nolen, J.L. Randall, S.A. Christ, E.J. Read, J.A. Stober, et M.K. Smith. 1992. « Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal long-evans rat ». *Teratology* 46 (3): 225-35. <https://doi.org/10.1002/tera.1420460306>.
- Escobar-Hoyos, L.F., L.S. Hoyos-Giraldo, E. Londoño-Velasco, I. Reyes-Carvajal, D. Saavedra-Trujillo, S. Carvajal-Varona, A. Sánchez-Gómez, Elizabeth D. Wagner, et Michael J. Plewa. 2013. « Genotoxic and Clastogenic Effects of Monohaloacetic Acid Drinking Water Disinfection By-Products in Primary Human Lymphocytes ». *Water Research* 47 (10): 3282-90. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.02.052>.
- Evans, M. V., W. A. Chiu, M. S. Okino, et J. C. Caldwell. 2009. « Development of an Updated PBPK Model for Trichloroethylene and Metabolites in Mice, and Its Application to Discern the Role of Oxidative Metabolism in TCE-Induced Hepatomegaly ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 236 (3): 329-40. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.02.013>.
- Evans, Owen B. 1982. « Dichloroacetate Tissue Concentrations and Its Relationship to Hypolactatemia and Pyruvate Dehydrogenase Activation ». *Biochemical Pharmacology* 31 (19): 3124-26. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(82\)90092-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(82)90092-2).
- Fan, C.Y., J. Pan, N. Usuda, A.V. Yeldandi, M.S. Rao, et J.K. Reddy. 1998. « Steatohepatitis, Spontaneous Peroxisome Proliferation and Liver Tumors in Mice Lacking Peroxisomal Fatty Acyl-CoA Oxidase ». *J Biol*, 273,15639-15645.
- Fang, C., Y. P. Wang, S. Jiang, et H. Zhu. 2001. « Study on the genotoxicity of dibromoacetic acid in drinking water ». *Wei Sheng Yan Jiu = Journal of Hygiene Research* 30 (5): 266-69.
- Fang, C., et H. Zhu. 2001. « Malignant Transformation Experiment of NIH3T3 Cells Induced by Dibromoacetic Acid in Drinking Water ». *Zhongguo Huanjing Kexue* 21, 3: 245-47.
- Felter, S.P., J.E. Foreman, A. Boobis, J.C. Corton, A.M. Doi, L. Flowers, J. Goodman, et al. 2018. « Human Relevance of Rodent Liver Tumors: Key Insights from a Toxicology Forum Workshop on Nongenotoxic Modes of Action ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 92: 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.11.003>.
- Ferguson, Kelly K., Thomas F. McElrath, Yin-Hsiu Chen, Rita Loch-Carusio, Bhramar Mukherjee, et John D. Meeker. 2015. « Repeated Measures of Urinary Oxidative Stress Biomarkers during Pregnancy and Preterm Birth ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 212 (2): 208.e1-208.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.007>.
- Fergusson, KK, Thomas F. McElrath, et Yin-Hsiu Chen. 2019. « Repeated Measures of Urinary Oxidative Stress Biomarkers during Pregnancy and Preterm Birth - Corrections ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 221 (5): 504. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.026>.
- Fischbacher, A., K. Löppenberg, C. von Sonntag, et T.C. Schmidt. 2015. « A New Reaction Pathway for Bromite to Bromate in the Ozonation of Bromide ». *Environmental Science & Technology.* <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02634>.

- Fisher, J. W. 2000. « Physiologically Based Pharmacokinetic Models for Trichloroethylene and Its Oxidative Metabolites ». *Environmental Health Perspectives* 108 Suppl 2 (mai): 265-73. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s2265>.
- Fisher, J.W., S.R. Channel, J.S. Eggers, P.D. Johnson, K. L. MacMahon, C.D. Goodyear, G.L. Sudberry, D.A. Warren, J.R. Latendresse, et L.J. Graeter. 2001. « Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: Do they affect fetal rat heart development? » *International Journal of Toxicology* 20 (5): 257-67. <https://doi.org/10.1080/109158101753252992>.
- Fodor, Liviu A., Carmen D. Coteț, Pim Cuijpers, Ștefan Szamoskozi, Daniel David, et Ioana A. Cristea. 2018. « The Effectiveness of Virtual Reality Based Interventions for Symptoms of Anxiety and Depression: A Meta-Analysis ». *Scientific Reports* 8 (1): 10323. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28113-6>.
- Foureman, P., J.M. Mason, R. Valencia, et S. Zimmering. 1994. « Chemical Mutagenesis Testing in Drosophila. IX. Results of 50 Coded Compounds Tested for the National Toxicology Program ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 23 (1): 51-63. <https://doi.org/10.1002/em.2850230109>.
- Fox, Anthony W., X. Yang, H. Murli, T. E. Lawlor, M.A. Cifone, et F.E. Reno. 1996. « Absence of Mutagenic Effects of Sodium Dichloroacetate ». *Fundamental and Applied Toxicology* 32 (1): 87-95. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0110>.
- Fuscoe, J.C., A.J. Afshari, M.H. George, A.B. DeAngelo, R.R. Tice, T. Salman, et J.W. Allen. 1996. « In Vivo Genotoxicity of Dichloroacetic Acid: Evaluation with the Mouse Peripheral Blood Micronucleus Assay and the Single Cell Gel Assay ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 27 (1): 1-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1996\)27:1<1::AID-EM1>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1996)27:1<1::AID-EM1>3.0.CO;2-L).
- Galloway, S.M., M. J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, et S. Duk. 1987. « Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells: Evaluations of 108 Chemicals ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 10 Suppl 10: 1-175. <https://doi.org/10.1002/em.2850100502>.
- Gan, Wenhui, Wanhong Guo, Jianmin Mo, Yisen He, Yongjian Liu, Wei Liu, Yongmei Liang, et Xin Yang. 2013. « The Occurrence of Disinfection By-Products in Municipal Drinking Water in China's Pearl River Delta and a Multipathway Cancer Risk Assessment ». *The Science of the Total Environment* 447 (mars): 108-15. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.12.091>.
- Ge, R., S. Yang, P.M. Kramer, L. Tao, et M.A. Pereira. 2001. « The Effect of Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid on DNA Methylation and Cell Proliferation in B6C3F1 Mice ». *J Biochem Mol Toxicol* 15: 2,100-106.
- Gentry, R., H.J. Clewell, R. Clewell, J. Campbell, C. Van Landingham, et A.M. Shipp. 2011. « Challenges in the Application of Quantitative Approaches in Risk Assessment: A Case Study with Di-(2-Ethyl-Hexyl) Phthalate ». *Crit Rev Toxicol* 41 (Suppl 2): 1-72.
- George, S. E., G. M. Nelson, A. E. Swank, L. R. Brooks, K. Bailey, M. George, et A. DeAngelo. 2000. « The Disinfection By-Products Dichloro-, Dibromo-, and Bromochloroacetic Acid Impact Intestinal Microflora and Metabolism in Fischer 344 Rats upon Exposure in Drinking Water ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 56 (2): 282-89. <https://doi.org/10.1093/toxsci/56.2.282>.

- Giller, S., F. Le Curieux, F. Erb, et D. Marzin. 1997. « Comparative Genotoxicity of Halogenated Acetic Acids Found in Drinking Water ». *Mutagenesis* 12 (5): 321-28. <https://doi.org/10.1093/mutage/12.5.321>.
- Glaze, W. H., H.S. Weinberg, et J.E. Cavanagh. 1993. « Evaluating the Formation of Brominated DBPs During Ozonation ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1993.tb05926.x>.
- Goldsworthy, T., et J. Popp. 1987. « Chlorinated Hydrocarbon-Induced Peroxisomal Enzyme Activity in Relation to Species and Organ Carcinogenicity ». *Toxicol Appl Pharmacol* 88: 225-33.
- Golea, D. M., A. Upton, P. Jarvis, G. Moore, S. Sutherland, S. A. Parsons, et S. J. Judd. 2017. « THM and HAA formation from NOM in raw and treated surface waters ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.01.051>.
- Goslan, Emma H., Stuart W. Krasner, Matthew Bower, Sophie A. Rocks, Philip Holmes, Leonard S. Levy, et Simon A. Parsons. 2009. « A Comparison of Disinfection By-Products Found in Chlorinated and Chloraminated Drinking Waters in Scotland ». *Water Research* 43 (18): 4698-4706. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.07.029>.
- Graves, C.G., G.M. Matanoski, et R.G. Tardiff. 2001. « Weight of Evidence for an Association between Adverse Reproductive and Developmental Effects and Exposure to Disinfection By-Products: A Critical Review ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 34 (2): 103-24. <https://doi.org/10.1006/rtp.2001.1494>.
- Grazuleviciene, Regina, Mark J Nieuwenhuijsen, Jone Vencloviene, Maria Kostopoulou-Karadanelli, Stuart W Krasner, Asta Danileviciute, Gediminas Balcius, et Violeta Kapustinskiene. 2011. « Individual Exposures to Drinking Water Trihalomethanes, Low Birth Weight and Small for Gestational Age Risk: A Prospective Kaunas Cohort Study ». *Environmental Health* 10 (1): 32. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-10-32>.
- Green, T., et M. S. Prout. 1985. « Species Differences in Response to Trichloroethylene: II. Biotransformation in Rats and Mice ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 79 (3): 401-11. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(85\)90138-3](https://doi.org/10.1016/0041-008X(85)90138-3).
- Grote, Matthias, Jean-Luc Boudenne, Jean-Philippe Croué, Beate I. Escher, Urs von Gunten, Josefine Hahn, Thomas Höfer, et al. 2022. « Inputs of Disinfection By-Products to the Marine Environment from Various Industrial Activities: Comparison to Natural Production ». *Water Research* 217 (juin): 118383. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118383>.
- Guha, Neela, Dana Loomis, Yann Grosse, Béatrice Lauby-Secretan, Fatiha El Ghissassi, Véronique Bouvard, Lamia Benbrahim-Tallaa, Robert Baan, Heidi Mattock, et Kurt Straif. 2012. « Carcinogenicity of Trichloroethylene, Tetrachloroethylene, Some Other Chlorinated Solvents, and Their Metabolites ». *The Lancet Oncology* 13 (12): 1192-93. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70485-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70485-0).
- Guyton, K.Z., W.A. Chiu, T.F. Bateson, J. Jinot, C.S. Scott, R.C. Brown, et J.C. Caldwell. 2009. « A Reexamination of the PPAR- α Activation Mode of Action as a Basis for Assessing Human Cancer Risks of Environmental Contaminants ». *Environmental Health Perspectives* 117 (11): 1664-72. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900758>.
- Harrington-Brock, K., C. L. Doerr, et M.M. Moore. 1998. « Mutagenicity of Three Disinfection By-Products: Di- and Trichloroacetic Acid and Chloral Hydrate in L5178Y/TK+/-3.7.2C Mouse Lymphoma Cells ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and*

- Environmental Mutagenesis* 413 (3): 265-76. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(98\)00026-6](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(98)00026-6).
- Harvey, J.B., H.-H.L. Hong, S. Bhusari, T.-V. Ton, Y. Wang, J.F. Foley, S.D. Peddada, et al. 2016. « F344/NTac Rats Chronically Exposed to Bromodichloroacetic Acid Develop Mammary Adenocarcinomas with Mixed Luminal/Basal Phenotype and Tgf β Dysregulation ». *Veterinary Pathology* 53, 1: 170-81.
- Hasmall, S.C., N.H. James, et N. MacDonald. 2000. « Suppression of Mouse Hepatocyte Apoptosis by Peroxisome Proliferators: Role of PPAR α and TNF ». *Mutat Res* 448: 193-200.
- Hassoun, E., et S. Dey. 2008. « Dichloroacetate- and Trichloroacetate-induced phagocytic activation and induction of oxidative stress in the hepatic tissues of mice ». *Journal of biochemical and molecular toxicology* 22 (février): 27-34. <https://doi.org/10.1002/jbt.20210>.
- Hassoun, E.A., J. Cearfoss, S. Mamada, N. Al-Hassan, M. Brown, K. Heimberger, et M.-C. Liu. 2014. « The Effects of Mixtures of Dichloroacetate and Trichloroacetate on Induction of Oxidative Stress in Livers of Mice after Subchronic Exposure ». *Journal of toxicology and environmental health. Part A* 77 (6): 313-23. <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.864576>.
- Hassoun, E.A., J. Cearfoss, et J. Spildener. 2010. « Dichloroacetate- and Trichloroacetate-Induced Oxidative Stress in The Hepatic Tissues of Mice after Long Term Exposure ». *Journal of applied toxicology : JAT* 30 (5): 450-56. <https://doi.org/10.1002/jat.1516>.
- Hayes, Forrest D., Robert D. Short, et James E. Gibson. 1973. « Differential Toxicity of Monochloroacetate, Monofluoroacetate and Monoiodoacetate in Rats ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 26 (1): 93-102. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(73\)90089-6](https://doi.org/10.1016/0041-008X(73)90089-6).
- Hegi, M., T. Fox, S. Belinsky, T. Devereux, et M. Anderson. 1993. « Analysis of Activated Protooncogenes in B6C3F1 Mouse Liver Tumors Induced by Ciprofibrate, a Potent Peroxisome Proliferator ». *Carcinogenesis* 14: 145-49.
- Herbert, V., A. Gardner, et N. Colman. 1980. « Mutagenicity of Dichloroacetate, an Ingredient of Some Formulations of Pangamic Acid (Trade-Named "Vitamin B15") ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 33 (6): 1179-82. <https://doi.org/10.1093/ajcn/33.6.1179>.
- Herren-Freund, S. L., et M. A. Pereira. 1986. « Carcinogenicity of By-Products of Disinfection in Mouse and Rat Liver ». *Environmental Health Perspectives* 69 (novembre): 59-65. <https://doi.org/10.1289/ehp.866959>.
- Herren-Freund, S.L., M.A. Pereira, M.D. Khoury, et G. Olson. 1987. « The Carcinogenicity of Trichloroethylene and Its Metabolites, Trichloroacetic Acid and Dichloroacetic Acid, in Mouse Liver ». *Toxicol Appl Pharmacol* 90, 2: 183-89.
- Hinckley, A F. 2005. « Identifying Public Water Facilities with Low Spatial Variability of Disinfection By-Products for Epidemiological Investigations ». *Occupational and Environmental Medicine* 62 (7): 494-99. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.017798>.
- Hinckley, Alison F., Annette M. Bachand, et John S. Reif. 2005. « Late Pregnancy Exposures to Disinfection By-Products and Growth-Related Birth Outcomes ». *Environmental Health Perspectives* 113 (12): 1808-13. <https://doi.org/10.1289/ehp.8282>.

- Hoechst, A.G. 1979. « Unveroeffentlichte Untersuchung (79.0474); Pharma Forschung Toxikologie: Ames Test, Substanz: 055/79 Monochloroessigsäure. citée dans European Union Risk Assessment Report monochloroacetic acid (MCAA) vol.52, 2005. »
- Hoffman, Caroline S., Pauline Mendola, David A. Savitz, Amy H. Herring, Dana Loomis, Katherine E. Hartmann, Philip C. Singer, Howard S. Weinberg, et Andrew F. Olshan. 2008a. « Drinking Water Disinfection By-Product Exposure and Duration of Gestation ». *Epidemiology* 19 (5): 738-46. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181812beb>.
- Hoffman, Caroline S., Pauline Mendola, David A. Savitz, Amy H. Herring, Dana Loomis, Katherine E. Hartmann, Philip C. Singer, Howard S. Weinberg, et Andrew F. Olshan. 2008b. « Drinking water disinfection by-product exposure and fetal growth. » *Epidemiology* 19 (5). <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181812bd4>.
- Hoffman, Caroline S., Lynne C. Messer, Pauline Mendola, David A. Savitz, Amy H. Herring, et Katherine E. Hartmann. 2008. « Comparison of Gestational Age at Birth Based on Last Menstrual Period and Ultrasound during the First Trimester ». *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 22 (6): 587-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2008.00965.x>.
- Hoigné, J., et H. Bader. 1983. « Rate constants of reactions of ozone with organic and inorganic compounds in water—II: Dissociating organic compounds ». *Water Research*. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(83\)90099-4](https://doi.org/10.1016/0043-1354(83)90099-4).
- Hoigné, J., et H. Bader. 1994. « Kinetics of reactions of chlorine dioxide (OCIO) in water—I. Rate constants for inorganic and organic compounds ». *Water Research*. [https://doi.org/10.1016/0043-1354\(94\)90118-X](https://doi.org/10.1016/0043-1354(94)90118-X).
- Holden, P., S. Hasmall, et N. James. 2000. « Tumour Necrosis Factor α (TNF α): Role in Suppression of Apoptosis by Peroxisome Proliferators ». *Cell Mol Biol* 46: 29-39.
- Holmes, M., J. D. Suarez, N. L. Roberts, M. L. Mole, A. S. Murr, et G. R. Klinefelter. 2001. « Dibromoacetic Acid, a Prevalent by-Product of Drinking Water Disinfection, Compromises the Synthesis of Specific Seminiferous Tubule Proteins Following Both in Vivo and in Vitro Exposures ». *Journal of Andrology* 22 (5): 878-90.
- Horton, Bethany Jablonski, Thomas J. Luben, Amy H. Herring, David A. Savitz, Philip C. Singer, Howard S. Weinberg, et Katherine E. Hartmann. 2011. « The Effect of Water Disinfection By-Products on Pregnancy Outcomes in Two Southeastern US Communities ». *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 53 (10): 1172-78. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31822b8334>.
- Hracsko, Zsuzsanna, Hajnalka Orvos, Zoltan Novak, Attila Pal, et Ilona S. Varga. 2008. « Evaluation of Oxidative Stress Markers in Neonates with Intra-Uterine Growth Retardation ». *Redox Report* 13 (1): 11-16. <https://doi.org/10.1179/135100008X259097>.
- Hu, Y., L. Tan, S.-H. Zhang, Y.-T. Zuo, X. Han, N. Liu, W.-Q. Lu, et A.-L. Liu. 2017. « Detection of Genotoxic Effects of Drinking Water Disinfection By-Products Using Vicia Faba Bioassay ». *Environmental Science and Pollution Research International* 24 (2): 1509-17. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7873-9>.
- Hua, G., et D. A. Reckhow. 2007. « Comparison of disinfection byproduct formation from chlorine and alternative disinfectants ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.01.032>.

- Hua, G., et D. A. Reckhow. 2008. « DBP formation during chlorination and chloramination: Effect of reaction time, pH, dosage, and temperature ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2008.tb09702.x>.
- Hua, G., D. A. Reckhow, et I. Abusallout. 2015. « Correlation between SUVA and DBP formation during chlorination and chloramination of NOM fractions from different sources ». *Chemosphere*. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.03.039>.
- Huang, W.J., L-Y. Chen, et H-S. Peng. 2004. « Effect of NOM characteristics on brominated organics formation by ozonation ». *Environment International*. [https://doi.org/10.1016/S0160-4120\(03\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S0160-4120(03)00099-0).
- Huang, W.J., Y-Y. Tsai, et C. Chu. 2003. « Evaluation of Disinfection By-products Formation During Ozonation of Bromide-Containing Groundwater ». *Journal of Environmental Science and Health, Part A*. <https://doi.org/10.1081/ESE-120025841>.
- Huberman, E., H. Bartsch, et L. Sachs. 1975. « Mutation Induction in Chinese Hamster V79 Cells by Two Vinyl Chloride Metabolites, Chloroethylene Oxide and 2-Chloroacetaldehyde ». *International Journal of Cancer* 16 (4): 639-44. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910160414>.
- Inoue-Choi, M., R. R. Jones, K. E. Anderson, K. P. Cantor, J. R. Cerhan, Stuart Krasner, Kim Robien, Peter J. Weyer, et Mary H. Ward. 2014. « Nitrate and nitrite ingestion and risk of ovarian cancer among postmenopausal women in Iowa ». *International Journal of Cancer* 137 (1): 173-82. <https://doi.org/10.1002/ijc.29365>.
- Inoue-Choi, Maki, Rena R. Jones, Kristin E. Anderson, Kenneth P. Cantor, James R. Cerhan, Stuart Krasner, Kim Robien, Peter J. Weyer, et Mary H. Ward. 2015. « Nitrate and Nitrite Ingestion and Risk of Ovarian Cancer among Postmenopausal Women in Iowa: Ingested Nitrate and Nitrite and Ovarian Cancer ». *International Journal of Cancer* 137 (1): 173-82. <https://doi.org/10.1002/ijc.29365>.
- Issemann, I., et S. Green. 1990. « Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators ». *Nature*. <https://doi.org/10.1038/347645a0>.
- Ito, Y., O. Yamanoshita, N. Asaeda, Y. Tagawa, C.H. Lee, T. Aoyama, G. Ichihara, et al. 2007. « Di (2-Ethylhexyl) Phthalate Induces Hepatic Tumorigenesis through a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha-Independent Pathway ». *J Occup Health* 49, 3: 172-82.
- Ivanovic, V., N. Todorovic-Rakovic, et M. Demajo. 2003. « Elevated Plasma Levels of Transforming Growth Factor-Beta 1 (TGF-Beta 1) in Patients with Advanced Breast Cancer: Association with Disease Progression ». *Eur J Cancer* 39: 454-61.
- Jacangelo, J.G., S.S. Adham, et J-M. Laîné. 1995. « Mechanism of Cryptosporidium, Giardia, and MS2 virus removal by MF and UF ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1995.tb06427.x>.
- James, Margaret O., Stephan C. Jahn, Guo Zhong, Marci G. Smeltz, Zhiwei Hu, et Peter W. Stacpoole. 2017. « Therapeutic Applications of Dichloroacetate and the Role of Glutathione Transferase Zeta-1 ». *Pharmacology & Therapeutics* 170 (février): 166-80. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.018>.
- JETOC (Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center). 1996. « Mutagenicity Test Data of Existing Chemical Substances Based on the Toxicity Investigation System of the Industrial Safety and Health Law. Supp ». Technical Report.

- Jiang, Yu, Gary Milavetz, Margaret O. James, et Guohua An. 2017. « A Mechanism-Based Pharmacokinetic Enzyme Turnover Model for Dichloroacetic Acid Autoinhibition in Rats ». *Journal of pharmaceutical sciences* 106 (5): 1396-1404. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.01.032>.
- Johnson, P.D., B.V. Dawson, et S.J. Goldberg. 1998. « Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites ». *Journal of the American College of Cardiology* 32 (2): 540-45. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00232-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00232-0).
- Johnson, S.M., H. Grosshans, J. Shingara, M. Byrom, Rich Jarvis, A. Cheng, E. Labourier, K.L. Reinert, D. Brown, et F.J. Slack. 2005. « RAS Is Regulated by the Let-7 MicroRNA Family ». *Cell* 120 (5): 635-47. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.014>.
- Jones, A. R., et G. Wells. 1981. « The Comparative Metabolism of 2-Bromoethanol and Ethylene Oxide in the Rat ». *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems* 11 (11): 763-70. <https://doi.org/10.3109/00498258109045880>.
- Jones, R. R., P. J. Weyer, C. T. DellaValle, K. Robien, K. P. Cantor, S. Krasner, L. E. B. Freeman, et M. H. Ward. 2017. « Ingested Nitrate, Disinfection By-products, and Kidney Cancer Risk in Older Women ». *Epidemiology* 28 (5): 703-11. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000647>.
- Jones, R.R., C.T. DellaValle, P.J. Weyer, K. Robien, K. P. Cantor, S. Krasner, L.E.B. Freeman, et M.H. Ward. 2019. « Ingested nitrate, disinfection by-products, and risk of colon and rectal cancers in the Iowa Women's Health Study cohort ». *Environment International* 126 (mai): 242-51. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.010>.
- Juuti, S., T. Vartiainen, et J. Ruuskanen. 1996. « Formation of organochlorine compounds in kraft pulp bleaching processes ». *Chemosphere*. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(96\)00337-2](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(96)00337-2).
- Kamath, Ullas, Guruprasad Rao, Shobha U Kamath, et Lavanya Rai. 2006. « Maternal and Fetal Indicators of Oxidative Stress during Intrauterine Growth Retardation (IUGR) ». *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 21 (1): 111-15. <https://doi.org/10.1007/BF02913077>.
- Kanhai, W., M. Koob, W. Dekant, et D. Henschler. 1991. « Metabolism of ¹⁴C-dichloroethylene in rats ». *Xenobiotica* 21 (7): 905-16. <https://doi.org/10.3109/00498259109039530>.
- Kaphalia, B. S., H. K. Bhat, M. F. Khan, et G. A. Ansari. 1992. « Tissue Distribution of Monochloroacetic Acid and Its Binding to Albumin in Rats ». *Toxicology and Industrial Health* 8 (1-2): 53-61. <https://doi.org/10.1177/074823379200800105>.
- Kargalioglu, Y., B.J. McMillan, R.A. Minear, et M.J. Plewa. 2002. « Analysis of the Cytotoxicity and Mutagenicity of Drinking Water Disinfection By-Products in Salmonella Typhimurium ». *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 22 (2): 113-28. <https://doi.org/10.1002/tcm.10010>.
- Karin, M. 2006. « Nuclear Factor-Kappa B in Cancer Development and Progression ». *Nature* 441: 431-36.
- Katz, R., C.N. Tai, R.M. Diener, R.F. McConnell, et D.E. Semonick. 1981. « Dichloroacetate, sodium: 3-Month oral toxicity studies in rats and dogs ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 57 (2): 273-87. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(81\)90289-1](https://doi.org/10.1016/0041-008x(81)90289-1).
- Kaufman, John A., J. Michael Wright, Amanda Evans, Zorimar Rivera-Núñez, Amy Meyer, et Michael G. Narotsky. 2018. « Associations Between Disinfection By-Product

- Exposures and Craniofacial Birth Defects ». *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 60 (2): 109-19. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001191>.
- Kaufman, John A., J. Michael Wright, Amanda Evans, Zorimar Rivera-Núñez, Amy Meyer, et Michael G. Narotsky. 2020. « Disinfection By-Product Exposures and the Risk of Musculoskeletal Birth Defects ». *Environmental Epidemiology* 4 (1): e081. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000081>.
- Kaydos, E. H., J. D. Suarez, N. L. Roberts, K. Bobseine, R. Zucker, J. Laskey, et G. R. Klinefelter. 2004. « Haloacid Induced Alterations in Fertility and the Sperm Biomarker SP22 in the Rat Are Additive: Validation of an ELISA ». *Toxicological Sciences* 81 (2): 430-42. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh218>.
- Keshava, N., et J.C. Caldwell. 2006. « Key Issues in the Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonism and Cell Signaling in Trichloroethylene Toxicity ». *Environ Health Perspect* 114: 9,1464-1470.
- Kim, H., et C. P. Weisel. 1998. « Dermal Absorption of Dichloro- and Trichloroacetic Acids from Chlorinated Water ». *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 8 (4): 555-75.
- Kim, Hekap, Patricia Haltmeier, Judith B. Klotz, et Clifford P. Weisel. 1999. « Evaluation of Biomarkers of Environmental Exposures: Urinary Haloacetic Acids Associated with Ingestion of Chlorinated Drinking Water ». *Environmental Research* 80 (2): 187-95. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3896>.
- King, W D. 2005. « Haloacetic Acids in Drinking Water and Risk for Stillbirth ». *Occupational and Environmental Medicine* 62 (2): 124-27. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.013797>.
- Klaunig, J.E., M.A. Babich, K.P. Baetcke, J.C. Cook, J. C. Corton, R.M. David, J.G. DeLuca, et al. 2003. « PPAR α Agonist-Induced Rodent Tumors: Modes of Action and Human Relevance ». *Critical Reviews in Toxicology* 33 (6): 655-780. <https://doi.org/10.1080/713608372>.
- Klaunig, J.E., R.J. Ruch, et E.L.C. Lin. 1989. « Effects of trichloroethylene and its metabolites on rodent hepatocyte intercellular communication ». *Toxicol Appl Pharmacol* 99 (3): 454-65.
- Klinefelter, G. R., L. F. Strader, J. D. Suarez, et N. L. Roberts. 2002. « Bromochloroacetic Acid Exerts Qualitative Effects on Rat Sperm: Implications for a Novel Biomarker ». *Toxicological Sciences* 68 (1): 164-73. <https://doi.org/10.1093/toxsci/68.1.164>.
- Klinefelter, G.R., L.F. Strader, J.D. Suarez, N.L. Roberts, J.M. Goldman, et A. S. Murr. 2004. « Continuous Exposure to Dibromoacetic Acid Delays Pubertal Development and Compromises Sperm Quality in the Rat ». *Toxicological Sciences* 81 (2): 419-29. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh217>.
- Klotz, Judith B., et Laurie A. Pynch. 1999. « Neural Tube Defects and Drinking Water Disinfection By-Products ». *Epidemiology* 10 (4): 383-90.
- Komaki, Y., J. Pals, E.D. Wagner, B.J. Mariñas, et M.J. Plewa. 2009. « Mammalian Cell DNA Damage and Repair Kinetics of Monohaloacetic Acid Drinking Water Disinfection By-Products ». *Environmental Science & Technology* 43 (21): 8437-42. <https://doi.org/10.1021/es901852z>.
- Kramer, MD, CF Lynch, P Isacson, et JW Hanson. 1992. « The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. » *Epidemiology* 3 (5): 407-13. <https://doi.org/10.1097/00001648-199209000-00005>.

- Krasner, Stuart W., Howard S. Weinberg, Susan D. Richardson, Salvador J. Pastor, Russell Chinn, Michael J. Scimanti, Gretchen D. Onstad, et Alfred D. Thruston. 2006. « Occurrence of a New Generation of Disinfection Byproducts ». *Environmental Science & Technology* 40 (23): 7175-85. <https://doi.org/10.1021/es060353j>.
- Krasner, Stuart W., et J. Michael Wright. 2005. « The Effect of Boiling Water on Disinfection By-Product Exposure ». *Water Research* 39 (5): 855-64. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2004.12.006>.
- Kumar, Sanjaya, Steve Forand, Gwen Babcock, et Syni-An Hwang. 2014. « Total Trihalomethanes in Public Drinking Water Supply and Birth Outcomes: A Cross-Sectional Study ». *Maternal and Child Health Journal* 18 (4): 996-1006. <https://doi.org/10.1007/s10995-013-1328-4>.
- Kurinnyĭ, A.I. 1984. « Cytogenetic activity of the herbicide sodium trichloroacetate ». *TSitologija i genetika* 18 (4): 318-19.
- Laat, Joseph De, Florence Berne, Régis Brunet, et Cyril Hue. 2009. « Sous-produits de chloration formés lors de la désinfection des eaux de piscines. Étude bibliographique ». *European journal of water quality* 40 (2): 109-28. <https://doi.org/10.1051/water/2009008>.
- Larson, J., et R. Bull. 1992. « Metabolism and Lipoperoxidative Activity of Trichloroacetate and Dichloroacetate in Rats and Mice ». *Toxicol Appl Pharmacol* 115: 268-77.
- Larson, J. L., et R. J. Bull. 1992. « Species Differences in the Metabolism of Trichloroethylene to the Carcinogenic Metabolites Trichloroacetate and Dichloroacetate ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 115 (2): 278-85. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(92\)90333-n](https://doi.org/10.1016/0041-008x(92)90333-n).
- Larson, J.L., et A.J. Lansing. 1990. « Liver Tumour Induction in B6C3F1 Mice by Dichloroacetate and Trichloroacetate ». *Toxicology* 63: 341-59.
- Lash, L. H., J. W. Fisher, J. C. Lipscomb, et J. C. Parker. 2000. « Metabolism of trichloroethylene. » *Environmental Health Perspectives* 108 (Suppl 2): 177-200.
- Laughter, A R., C.S. Dunn, C.L. Swanson, P. Howroyd, R.C. Cattley, et J.C. Corton. 2004. « Role of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in responses to trichloroethylene and metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver ». *Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.06.014>.
- Leavitt, S.A., A.B. DeAngelo, M.H. George, et J.A. Ross. 1997. « Assessment of the Mutagenicity of Dichloroacetic Acid in LacI Transgenic B6C3F1 Mouse Liver ». *Carcinogenesis* 18 (11): 2101-6. <https://doi.org/10.1093/carcin/18.11.2101>.
- LeBel, G.L., F.M. Benoit, et D.T. Williams. 1997. « A one-year survey of halogenated disinfection by-products in the distribution system of treatment plants using three different disinfection processes ». *Chemosphere*. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(97\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(97)00042-8).
- Lee, S.S., T. Pineau, J. Drago, E.J. Lee, J.W. Owens, D.L. Kroetz, P.M. Fernandez-Salguero, H. Westphal, et F.J. Gonzalez. 1995. « Targeted Disruption of the Alpha Isoform of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gene in Mice Results in Abolishment of the Pleiotropic Effects of Peroxisome Proliferators ». *Mol Cell Biol* 15: 3012-22.
- Lee, Y., et A. Dutta. 2007. « The Tumor Suppressor MicroRNA Let-7 Represses the HMGA2 Oncogene ». *Genes Dev* 21: 1025-30.

- Legay, Christelle, Manuel J. Rodriguez, Jean Baptiste Sérodes, et Patrick Levallois. 2010. « The assessment of population exposure to chlorination by-products: a study on the influence of the water distribution system ». *Environmental Health* 9 (1): 59. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-59>.
- Legube, B. 2015. *La production d'eau potable. Filières et procédés de traitement*. Dunod.
- Legube, B., M.M. Bourbigot, A. Bruchet, A. Deguin, A. Montiel, et L. Matia. 1995. « Bromide/Bromate Survey on Different European Water Utilities ». *Water Supply* 13 (1): 127-38.
- Lestremau, F. 2013. « Analyse de substances polaires dans la phase aqueuse. Bilan bibliographique de recensement des différentes méthodes et stratégies. Thème D Amélioration des opérations d'analyse physico-chimiques ». Ineris.
- Levallois, Patrick, Yves Giguère, Molière Nguile-Makao, Manuel Rodriguez, Céline Campagna, Robert Tardif, et Alexandre Bureau. 2016. « Disinfection By-Products Exposure and Intra-Uterine Growth Restriction: Do Genetic Polymorphisms of CYP2E1 or Deletion of GSTM1 or GSTT1 Modify the Association? » *Environment International* 92-93 (juillet): 220-31. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.033>.
- Levallois, Patrick, Suzanne Gingras, Sylvie Marcoux, Christelle Legay, Cyril Catto, Manuel Rodriguez, et Robert Tardif. 2012. « Maternal Exposure to Drinking-Water Chlorination By-Products and Small-for-Gestational-Age Neonates ». *Epidemiology* 23 (2): 267-76. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182468569>.
- Levesque, Steven, Manuel J. Rodriguez, Jean Serodes, Christine Beaulieu, et François Proulx. 2006. « Effects of Indoor Drinking Water Handling on Trihalomethanes and Haloacetic Acids ». *Water Research* 40 (15): 2921-30. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.06.004>.
- Li, A., X. Zhao, R. Mao, H. Liu, et J. Qu. 2014. « Characterization of dissolved organic matter from surface waters with low to high dissolved organic carbon and the related disinfection byproduct formation potential ». *Journal of Hazardous Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.02.009>.
- Li, Jiafu, Md Tareq Aziz, Caroline O. Granger, et Susan D. Richardson. 2021. « Are Disinfection Byproducts (DBPs) Formed in My Cup of Tea? Regulated, Priority, and Unknown DBPs ». *Environmental Science & Technology* 55 (19): 12994-4. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c03419>.
- Li, Wenjun, Yuan Gu, Margaret O. James, Ronald N. Hines, Pippa Simpson, Taimour Langae, et Peter W. Stacpoole. 2012. « Prenatal and Postnatal Expression of Glutathione Transferase ζ 1 in Human Liver and the Roles of Haplotype and Subject Age in Determining Activity with Dichloroacetate ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 40 (2): 232-39. <https://doi.org/10.1124/dmd.111.041533>.
- Liang, L., et P.C. Singer. 2003. « Factors Influencing the Formation and Relative Distribution of Haloacetic Acids and Trihalomethanes in Drinking Water ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es026230q>.
- Lifongo, L.L., D.J. Bowden, et P. Brimblecombe. 2010. « Thermal degradation of haloacetic acids in water ». *International Journal of Physical Sciences*.
- Lim, Cindy E. L., Klaus I. Matthaei, Anneke C. Blackburn, Richard P. Davis, Jane E. Dahlstrom, Mark E. Koina, M. W. Anders, et Philip G. Board. 2004. « Mice Deficient in Glutathione

- Transferase Zeta/Maleylacetoacetate Isomerase Exhibit a Range of Pathological Changes and Elevated Expression of Alpha, Mu, and Pi Class Glutathione Transferases ». *The American Journal of Pathology* 165 (2): 679-93.
- Lin, Ai-Hua, et Shih-Wei Tsai. 2022. « Dietary Intakes of Trihalomethanes and Haloacetic Acids from Ready-to-Eat Vegetables in Taiwan ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, août. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00465-2>.
- Linder, R. E., G. R. Klinefelter, L. F. Strader, M. G. Narotsky, J. D. Suarez, N. L. Roberts, et S. D. Perreault. 1995. « Dibromoacetic acid affects reproductive competence and sperm quality in the male rat ». *Toxicological Sciences* 28 (1): 9-17. <https://doi.org/10.1093/toxsci/28.1.9>.
- Linder, R. E., G. R. Klinefelter, L. F. Strader, J. D. Suarez, et C. J. Dyer. 1994a. « Acute Spermatogenic Effects of Bromoacetic Acids. » *Fundamental and Applied Toxicology : Official Journal of the Society of Toxicology* 22 (3): 422-30. <https://doi.org/10.1006/faat.1994.1048>.
- Linder, R. E., G. R. Klinefelter, L. F. Strader, J. D. Suarez, N. L. Roberts, et C. J. Dyer. 1994. « Spermatotoxicity of dibromoacetic acid in rats after 14 daily exposures ». *Reproductive Toxicology* 8 (3): 251-59. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(94\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0890-6238(94)90009-4).
- Linder, R.E., G.K. Klinefelter, L.F. Strader, J.D. Suarez, et C.J. Dyer. 1994b. « Acute Spermatogenic Effects of Bromoacetic Acids ». *Toxicological Sciences* 22 (3): 422-30. <https://doi.org/10.1093/toxsci/22.3.422>.
- Lindstroem, K., et F. Oesterberg. 1986. « Chlorinated carboxylic acids in softwood kraft pulp spent bleach liquors ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es00144a003>.
- Liu, C., C.I. Olivares, A.J. Pinto, C.V. Lauderdale, J. Brown, M. Selbes, et T. Karanfil. 2017. « The control of disinfection byproducts and their precursors in biologically active filtration processes ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.07.080>.
- Liu, Chong, Carmen Messerlian, Ying-Jun Chen, Vicente Mustieles, Li-Li Huang, Yang Sun, Yan-Ling Deng, et al. 2021. « Trimester-Specific Associations of Maternal Exposure to Disinfection by-Products, Oxidative Stress, and Neonatal Neurobehavioral Development ». *Environment International* 157 (décembre): 106838. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106838>.
- Liu, Chong, Yang Sun, Vicente Mustieles, Ying-Jun Chen, Li-Li Huang, Yan-Ling Deng, Yi-Xin Wang, Wen-Qing Lu, et Carmen Messerlian. 2021. « Prenatal Exposure to Disinfection Byproducts and Intrauterine Growth in a Chinese Cohort ». *Environmental Science & Technology* 55 (23): 16011-22. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04926>.
- Liu, Chong, Yi-Xin Wang, Ying-Jun Chen, Yang Sun, Li-Li Huang, Ying-Hui Cheng, Er-Nan Liu, Wen-Qing Lu, et Carmen Messerlian. 2020. « Blood and Urinary Biomarkers of Prenatal Exposure to Disinfection Byproducts and Oxidative Stress: A Repeated Measurement Analysis ». *Environment International* 137 (avril): 105518. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105518>.
- Liviak, D., A. Creus, et R. Marcos. 2010. « Genotoxicity Testing of Three Monohaloacetic Acids in TK6 Cells Using the Cytokinesis-Block Micronucleus Assay ». *Mutagenesis* 25 (5): 505-9. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq034>.
- Luben, Thomas J., Andrew F. Olshan, Amy H. Herring, Susan Jeffay, Lillian Strader, Rebecca M. Buus, Ronna L. Chan, et al. 2007. « The Healthy Men Study: An Evaluation of

- Exposure to Disinfection By-Products in Tap Water and Sperm Quality ». *Environmental Health Perspectives* 115 (8): 1169-76. <https://doi.org/10.1289/ehp.10120>.
- Lukas, George, Kunjbala H. Vyas, Shirley D. Brindle, Anne R. Le Sher, et William E. Wagner. 1980. « Biological Disposition of Sodium Dichloroacetate in Animals and Humans after Intravenous Administration ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 69 (4): 419-21. <https://doi.org/10.1002/jps.2600690415>.
- Lumpkin, Michael H., James V. Bruckner, Jerry L. Campbell, Cham E. Dallas, Catherine A. White, et Jeffrey W. Fisher. 2003. « Plasma Binding of Trichloroacetic Acid in Mice, Rats, and Humans Under Cancer Bioassay and Environmental Exposure Conditions ». *Drug Metabolism and Disposition* 31 (10): 1203-7. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.10.1203>.
- Mackay, J.M., V. Fox, K. Griffiths, D.A. Fox, C. A. Howard, C. Coutts, I. Wyatt, et J.A. Styles. 1995. « Trichloroacetic Acid: Investigation into the Mechanism of Chromosomal Damage in the in Vitro Human Lymphocyte Cytogenetic Assay and the Mouse Bone Marrow Micronucleus Test ». *Carcinogenesis* 16 (5): 1127-33. <https://doi.org/10.1093/carcin/16.5.1127>.
- MacLehose, Richard F., David A. Savitz, Amy H. Herring, Katherine E. Hartmann, Philip C. Singer, et Howard S. Weinberg. 2008. « Drinking Water Disinfection By-Products and Time to Pregnancy ». *Epidemiology* 19 (3): 451-58. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31816a23eb>.
- Malaveille, C., H. Bartsch, A. Barbin, A.M. Camus, R. Montesano, A. Croisy, et P. Jacquignon. 1975. « Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 63 (2): 363-70. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(75\)90697-X](https://doi.org/10.1016/0006-291X(75)90697-X).
- Maloney, E.K., et D.J. Waxman. 1999. « trans-Activation of PPAR α and PPAR γ by Structurally Diverse Environmental Chemicals ». *Toxicology and Applied Pharmacology*. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8809>.
- Mamber, S.W., V. Bryson, et S.E. Katz. 1983. « The Escherichia Coli WP2/WP100 Rec Assay for Detection of Potential Chemical Carcinogens ». *Mutation Research Letters* 119 (2): 135-44. [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(83\)90121-5](https://doi.org/10.1016/0165-7992(83)90121-5).
- Manasfi, Tarek, Bruno Coulomb, et Jean-Luc Boudenne. 2017. « Occurrence, Origin, and Toxicity of Disinfection Byproducts in Chlorinated Swimming Pools: An Overview ». *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Special Issue: Eighth PhD students workshop: Water and Health – Cannes 2016, 220 (3): 591-603. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.01.005>.
- Martin, KM. 2000. « Are Disinfection By-Products in Tapwater Associated with Intrauterine Growth Retardation? » Montréal, Québec: Mc Gill University.
- Maruthamuthu, P., S. Padmaja, et R.E. Huie. 1995. « Rate constants for some reactions of free radicals with haloacetates in aqueous solution ». *International Journal of Chemical Kinetics*. <https://doi.org/10.1002/kin.550270610>.
- Mashau, Funanani, Esper Jacobeth Ncube, et Kuku Voyi. 2018. « Drinking Water Disinfection By-Products Exposure and Health Effects on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review ». *Journal of Water and Health* 16 (2): 181-96. <https://doi.org/10.2166/wh.2018.167>.

- Mather, G.G., J.H. Exon, et L.D. Koller. 1990. « Subchronic 90 day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats ». *Toxicology* 64 (1): 71-80. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(90\)90100-u](https://doi.org/10.1016/0300-483x(90)90100-u).
- Matilainen, A., M. Vepsäläinen, et M. Sillanpää. 2010. « Natural organic matter removal by coagulation during drinking water treatment: A review ». *Advances in Colloid and Interface Science*. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.06.007>.
- McCann, J., E. Choi, E. Yamasaki, et B.N. Ames. 1975. « Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 72 (12): 5135-39.
- McCulloch, A. 2002. « Trichloroacetic acid in the environment ». *Chemosphere*. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(01\)00343-5](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(01)00343-5).
- McGregor, D.B., A. . Brown, S. Howgate, D. McBride, C. Riach, et W.J. Caspary. 1991. « Responses of the L5178Y Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay. V: 27 Coded Chemicals ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 17 (3): 196-219. <https://doi.org/10.1002/em.2850170309>.
- McRae, B.M., T.M. LaPara, et R.M. Hozalski. 2004. « Biodegradation of haloacetic acids by bacterial enrichment cultures ». *Chemosphere*. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2003.11.048>.
- Medgyesi, D. N., B. Trabert, J. Sampson, P. J. Weyer, A. Prizment, J.A. Fisher, L.E. Beane Freeman, M.H. Ward, et R.R. Jones. 2022. « Drinking Water Disinfection Byproducts, Ingested Nitrate, and Risk of Endometrial Cancer in Postmenopausal Women ». *Environmental Health Perspectives* 130 (5): 057012. <https://doi.org/10.1289/EHP10207>.
- Merdink, J. L., R. J. Bull, et I. R. Schultz. 2001. « Toxicokinetics of Bromodichloroacetate in B6C3F1 Mice ». *Journal of Applied Toxicology: JAT* 21 (1): 53-57. <https://doi.org/10.1002/jat.732>.
- Merdink, J. L., A. Gonzalez-Leon, R. J. Bull, et I. R. Schultz. 1998. « The Extent of Dichloroacetate Formation from Trichloroethylene, Chloral Hydrate, Trichloroacetate, and Trichloroethanol in B6C3F1 Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 45 (1): 33-41. <https://doi.org/10.1006/toxs.1998.2500>.
- Minakata, D., W. Song, et J. Crittenden. 2011. « Reactivity of Aqueous Phase Hydroxyl Radical with Halogenated Carboxylate Anions: Experimental and Theoretical Studies ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es200978f>.
- Mitchell, Angela M., James W. Bridges, et Clifford R. Elcombe. 1984. « Factors Influencing Peroxisome Proliferation in Cultured Rat Hepatocytes ». *Archives of Toxicology* 55 (4): 239-46. <https://doi.org/10.1007/BF00341018>.
- Moore-Smith, L., et B. Pasche. 2011. « TGFBR1 Signaling and Breast Cancer ». *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 16: 89-95.
- Moriya, M., T. Ohta, K. Watanabe, T. Miyazawa, K. Kato, et Y. Shirasu. 1983. « Further Mutagenicity Studies on Pesticides in Bacterial Reversion Assay Systems ». *Mutation Research* 116 (3-4): 185-216. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(83\)90059-9](https://doi.org/10.1016/0165-1218(83)90059-9).
- Mouly, D., E. Joulin, C. Rosin, P. Beaudeau, A. Zeghnoun, A. Olszewski-Ortar, et J.F. Munoz. 2008. « Les sous-produits de chloration dans l'eau destinée à la consommation humaine en France - Campagnes d'analyses dans quatre systèmes de distribution

- d'eau et modélisation de l'évolution des trihalométhanes. Saint-Maurice (Fra ». In : : *Institut de veille sanitaire*, 73. www.santepubliquefrance.fr.
- Muellner, M.G., M.S. Attene-Ramos, M.E. Hudson, E.D. Wagner, et M.J. Plewa. 2010. « Human Cell Toxicogenomic Analysis of Bromoacetic Acid: A Regulated Drinking Water Disinfection by-Product ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 51 (3): 205-14. <https://doi.org/10.1002/em.20530>.
- Müller, G., M. Spassovski, et D. Henschler. 1974. « Metabolism of Trichloroethylene in Man ». *Archives of Toxicology* 32 (4): 283-95. <https://doi.org/10.1007/BF00330110>.
- Müller, S.R., H.R. Zweifel, D.J. Kinnison, J.A. Jacobsen, M.A. Meier, M.M. Ulrich, et R.P. Schwarzenbach. 1996. « Occurrence, sources, and fate of trichloroacetic acid in Swiss waters ». *Environmental Toxicology and Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/etc.5620150907>.
- Nakamura, S.-I., Y. Oda, T. Shimada, I. Oki, et K. Sugimoto. 1987. « SOS-Inducing Activity of Chemical Carcinogens and Mutagens in Salmonella Typhimurium TA1535/PSK1002: Examination with 151 Chemicals ». *Mutation Research Letters* 192 (4): 239-46. [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(87\)90063-7](https://doi.org/10.1016/0165-7992(87)90063-7).
- Nelson, G.M., A.E. Swank, L.R. Brooks, K.C. Bailey, et S.E. George. 2001. « Metabolism, Microflora Effects, and Genotoxicity in Haloacetic Acid-Treated Cultures of Rat Cecal Microbiota ». *Toxicological Sciences* 60 (2): 232-41. <https://doi.org/10.1093/toxsci/60.2.232>.
- Nelson, M.A., et R.J. Bull. 1988. « Induction of Strand Breaks in DNA by Trichloroethylene and Metabolites in Rat and Mouse Liver in Vivo ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 94 (1): 45-54. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(88\)90335-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(88)90335-3).
- Nelson, M.A., A.J. Lansing, I.M. Sanchez, R.J. Bull, et D.L. Springer. 1989. « Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid-Induced DNA Strand Breaks Are Independent of Peroxisome Proliferation ». *Toxicology* 58 (3): 239-48. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(89\)90139-x](https://doi.org/10.1016/0300-483x(89)90139-x).
- Nelson, Mark A., Idalia M. Sanchez, Richard J. Bull, et Steven R. Sylvester. 1990. « Increased Expression of C-Myc and c-H-Ras in Dichloroacetate and Trichloroacetate-Induced Liver Tumors in B6C3F1 Mice ». *Toxicology* 64 (1): 47-57. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(90\)90098-2](https://doi.org/10.1016/0300-483X(90)90098-2).
- Nestmann, E.R., I. Chu, D.J. Kowbel, et T.I. Matula. 1980. « Short-Lived Mutagen in Salmonella Produced by Reaction of Trichloroacetic Acid and Dimethyl Sulphoxide ». *Canadian Journal of Genetics and Cytology. Journal Canadien De Genetique Et De Cytologie* 22 (1): 35-40. <https://doi.org/10.1139/q80-006>.
- Nguyen, M.L., P. Westerhoff, L. Baker, Q. Hu, M. Esparza-Soto, et M. Sommerfeld. 2005. « Characteristics and Reactivity of Algae-Produced Dissolved Organic Carbon ». *Journal of Environmental Engineering*. [https://doi.org/doi:10.1061/\(ASCE\)0733-9372\(2005\)131:11\(1574\)](https://doi.org/doi:10.1061/(ASCE)0733-9372(2005)131:11(1574)).
- NHMRC. 2011. « Australian Drinking Water Guidelines 6 ». Version 3.4 Updated October 2017. National Health and Medical Research Council.
- Nieuwenhuijsen, MJ, DMJ Grellier, J Bennet, N Best, N Iszatt, Martine Vrijheid, et Mireille B. Toledano. s. d. « Chlorination Disinfection By-Products in Drinking Water and Congenital Anomalies: Review and Meta-Analyses ».

- NRC (US) Committee on Acute Exposure Guideline Levels, et National Research Council (US) Committee on Toxicology. 2009. *Monochloroacetic Acid Acute Exposure Guideline Levels*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214910/>.
- NTP. 1992. « Toxicology and Carcinogenesis Studies of Monochloroacetic Acid (CAS No. 79-11-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies) ». Technical Report Series n° 396. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health.
- NTP. 1998a. « Reproductive and Developmental Toxicity Study of Bromochloroacetic Acid Administered in the Drinking Water to Sprague Dawley Rats ». *Abstract for RDGT96001*.
- NTP. 1998b. « Reproductive and Developmental Toxicity Study of Tribromoacetic Acid Administered in Drinking Water to Sprague Dawley Rats ». *Abstract for RDGT94009*.
- NTP. 2007a. « Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dibromoacetic Acid (Cas No. 631-64-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies) ». Technical Report Series n° 537. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.
- NTP. 2007b. « Toxicology Studies of Dichloroacetic Acid (CAS No. 79-43-6) in Genetically Modified (FVB Tg.AC Hemizygous) Mice (Dermal and Drinking Water Studies) and Carcinogenicity Studies of Dichloroacetic Acid in Genetically Modified [B6.129-Trp53(Tm1Brd) (N5) Haploinsufficient] Mice (Drinking Water Studies) ». NTP GMM 11 Technical Report Series n° 07-4428. National Toxicology Program Genetically Modified Model Report. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.
- NTP. 2009. « Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromochloroacetic Acid (Cas No. 5589-96-8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies) ». Technical Report Series n° 549. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.
- NTP. 2015. « Toxicology Studies of Bromodichloroacetic Acid (CASRN 71133-14-7) in F344/N Rats and B6C3F1/N Mice and Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromodichloroacetic Acid in F344/NTac Rats and B6C3F1/N Mice (Drinking Water Studies) ». Technical Report Series n° 583. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program.
- NTP. 2018. « Report on Carcinogens Monograph on Haloacetic Acids Found as Water Disinfection By-Products ». Roc monograph n° 52. Office of the Report on Carcinogens Division of the National Toxicology Program National U.S. Department of Health and Human Services.
- OEHHA. 2010. « Initial statement of reasons title 27, california code of regulations proposed amendment to : section 25705(b) specific regulatory levels posing no significant risk bromochloroacetic acid safe drinking water and toxic enforcement act of 1986 proposition 65 ».
- OEHHA. 2016. « Initial statement of reasons title 27, california code of regulations proposed amendment to : section 25705(b) specific regulatory levels posing no significant risk bromodichloroacetic acid safe drinking water and toxic enforcement act of 1986 proposition 65 ».
- OEHHA. 2022. « Proposed Public Health Goals for Haloacetic Acids in Drinking Water. » Office of Environmental Health Hazard Assessment. California Environmental Protection Agency.

- OMS. 2004a. « Brominated Acetic Acids in Drinking-Water: Background Document for Development of WHO guidelines for Drinking-Water Quality ». Prepared by D. Wong, U.S. EPA. WHO/SDE/WSH/03.04/79. 20 Pp, Geneva, Switzerland.
- OMS. 2004b. « Monochloroacetic acid in drinking-water, Background document for development of who guidelines for drinking-water quality. » Prepared by D. Wong, U.S. EPA. WHO/SDE/WSH/03.04/79. 20 pp. WHO, Geneva, Switzerland.
- OMS. 2004c. « Trichloroacetic acid in drinking-water, Background document for development of who guidelines for drinking-water quality. » Prepared by D. Wong, U.S. EPA. WHO/SDE/WSH/03.04/120. 13 pp. WHO, Geneva, Switzerland.
- OMS. 2005. « Dichloroacetic acid in drinking-water, background document for development of who guidelines for drinking-water quality. » Prepared by D. Wong and J. M. Morrissey Donohue, U.S. EPA. WHO/SDE/WSH/05.08/121. 29 pp. WHO, Geneva, Switzerland.
- OMS. 2006. « Guidelines for safe recreational water environments. Volume 2, Swimming pools and similar environments. » https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43336/9241546808_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- OMS. 2022. « Guidelines for drinking-water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda. 614pp. WHO, Geneva, Switzerland. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Ono, Y., I. Somiya, et M. Kawamura. 1991. « The Evaluation of Genotoxicity Using DNA Repairing Test for Chemicals Produced in Chlorination and Ozonation Processes ». *Water Science and Technology* 23 (1-3): 329-38. <https://doi.org/10.2166/wst.1991.0431>.
- OPPTS. 2003. « Ppar alpha-mediated hepatocarcinogenesis in rodents and relevance to human health risk assessments », Office of Prevention, Pesticides & Toxic Substances, U.S. Environmental Protection Agency. Washington, D.C. 20460.
- Pals, J.A., J.K. Ang, E.D. Wagner, et M.J. Plewa. 2011. « Biological Mechanism for the Toxicity of Haloacetic Acid Drinking Water Disinfection Byproducts ». *Environ Sci Technol* 45, 13: 5791-97.
- Pals, J.A., E.D. Wagner, et M.J. Plewa. 2016. « Energy of the Lowest Unoccupied Molecular Orbital, Thiol Reactivity, and Toxicity of Three Monobrominated Water Disinfection Byproducts ». *Environmental science & technology* 50 (6): 3215-21. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05581>.
- Pan, Y., X. Wei, et W. Hao. 2015. « Trichloroethylene and Its Oxidative Metabolites Enhance the Activated State and Th1 Cytokine Gene Expression in Jurkat Cells ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12 (9): 10575-86. <https://doi.org/10.3390/ijerph120910575>.
- Papageorgiou, A., N. Papadakis, et D. Voutsas. 2016. « Fate of natural organic matter at a full-scale Drinking Water Treatment Plant in Greece ». *Environmental Science and Pollution Research*. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5433-3>.
- Park, K.Y., S.Y. Choi, S.H. Lee, J.H. Kweon, et J.H. Song. 2016. « Comparison of formation of disinfection by-products by chlorination and ozonation of wastewater effluents and their toxicity to *Daphnia magna* ». *Environmental Pollution*. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.04.001>.

- Parrish, J.M., E.W. Austin, D.K. Stevens, D.H. Kinder, et R.J. Bull. 1996. « Haloacetate-Induced Oxidative Damage to DNA in the Liver of Male B6C3F1 Mice ». *Toxicology* 110 (1-3): 103-11. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(96\)03342-2](https://doi.org/10.1016/0300-483x(96)03342-2).
- Parsons, et Goslan. 2011. « Evaluation of haloacetic acids concentrations in treated drinking waters. Final report. » DWI 70/2/242.
- Parvez, Shahid, Jeffrey L. Ashby, Susana Y. Kimura, et Susan D. Richardson. 2019. « Exposure Characterization of Haloacetic Acids in Humans for Exposure and Risk Assessment Applications: An Exploratory Study ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (3): 471. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030471>.
- Parzefall, W., W. Berger, et E. Kainzbauer. 2001. « Peroxisome Proliferators Do Not Increase DNA Synthesis in Purified Rat Hepatocytes ». *Carcinogenesis* 22: 519-23.
- Patelarou, E, S Kargaki, EG Stephanou, M Nieuwenhuijsen, P Sourtzi, E Gracia, L Chatzi, A Koutis, et M Kogenivas. 2011. « Exposure to brominated trihalomethanes in drinking water and reproductive outcomes. » *Occupational and Environmental Medicine* 68 (6): 438-45. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.056150>.
- Pereira, M. A., P. M. Kramer, P. B. Conran, et L. Tao. 2001. « Effect of Chloroform on Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid-Induced Hypomethylation and Expression of the c-Myc Gene and on Their Promotion of Liver and Kidney Tumors in Mice ». *Carcinogenesis* 22 (9): 1511-19. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.9.1511>.
- Pereira, M.A. 1996. « Carcinogenic Activity of Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid in the Liver of Female B6C3F1 Mice ». *Fundamental and Applied Toxicology: Official Journal of the Society of Toxicology* 31 (2): 192-99. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0091>.
- Pereira, M.A., P.M. Kramer, P.B. Conran, et L. Tao. 2001. « Effect of Chloroform on Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid-Induced Hypomethylation and Expression of the c-Myc Gene and on Their Promotion of Liver and Kidney Tumors in Mice ». *Carcinogenesis* 22, 9: 1511-19.
- Pereira, M.A., K. Li, et P.M. Kramer. 1997. « Promotion by Mixtures of Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid of N-Methyl-N-Nitrosourea-Initiated Cancer in the Liver of Female B6C3F1 Mice ». *Cancer Letters* 115 (1): 15-23. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(97\)04699-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(97)04699-5).
- Pereira, M.A, et J.B. Phelps. 1996. « Promotion by Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid of N-Methyl-N-Nitrosourea-Initiated Cancer in the Liver of Female B6C3F1 Mice ». *Cancer Letters* 102 (1): 133-41. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04156-0](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04156-0).
- Pereira, Michael A. 1996. « Carcinogenic Activity of Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid in the Liver of Female B6C3F1 Mice ». *Fundamental and Applied Toxicology* 31 (2): 192-99. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0091>.
- Peters, J.M., R.C. Cattley, et F.J. Gonzalez. 1997. « Role of PPAR Alpha in the Mechanism of Action of the Nongenotoxic Carcinogen and Peroxisome Proliferator Wy-14,643 ». *Carcinogenesis* 18, 11: 2029-33.
- Peters, J.M., I. Rusyn, et M.L. Rose. 2000. « Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Is Restricted to Hepatic Parenchymal Cells, Not Kupffer Cells: Implications for the Mechanism of Action of Peroxisome Proliferators in Hepatocarcinogenesis ». *Carcinogenesis* 21: 823-26.

- Plewa, M.J., Y. Kargalioglu, D. Vanker, R.A. Minear, et E.D. Wagner. 2002. « Mammalian Cell Cytotoxicity and Genotoxicity Analysis of Drinking Water Disinfection By-Products ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 40 (2): 134-42. <https://doi.org/10.1002/em.10092>.
- Plewa, M.J., J.E. Simmons, S.D. Richardson, et E.D. Wagner. 2010. « Mammalian Cell Cytotoxicity and Genotoxicity of the Haloacetic Acids, a Major Class of Drinking Water Disinfection by-Products ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 51 (8-9): 871-78. <https://doi.org/10.1002/em.20585>.
- Pogribny, I., V. Tryndyak, C. Woods, S. Witt, et I. Rusyn. 2007. « Epigenetic Effects of the Continuous Exposure to Peroxisome Proliferator WY-14,643 in Mouse Liver Are Dependent upon Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha ». *Mutat Res-Fundam Mol Mech Mutagen* 625: 62-71.
- Porter, Chad K., Shannon D. Putnam, Katherine L. Hunting, et Mark R. Riddle. 2005. « The Effect of Trihalomethane and Haloacetic Acid Exposure on Fetal Growth in a Maryland County ». *American Journal of Epidemiology* 162 (4): 334-44. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi211>.
- Rannug, U., R. Göthe, et C.A. Wachtmeister. 1976. « The Mutagenicity of Chloroethylene Oxide, Chloroacetaldehyde, 2-Chloroethanol and Chloroacetic Acid, Conceivable Metabolites of Vinyl Chloride ». *Chemico-Biological Interactions* 12 (3): 251-63. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(76\)90041-7](https://doi.org/10.1016/0009-2797(76)90041-7).
- Rao, M.S., N.D. Lalwani, D.G. Scarpelli, et J.K. Reddy. 1982. « The Absence of Gamma-Glutamyl Transpeptidase Activity in Putative Preneoplastic Lesions and in Hepatocellular Carcinomas Induced in Rats by the Hypolipidemic Peroxisome Proliferator Wy-14 643 ». *Carcinogenesis* 3: 1231-33.
- Rao, MS., et J.K Reddy. 1991. « An Overview of Peroxisome Proliferator-Induced Hepatocarcinogenesis. » *Environmental Health Perspectives* 93: 2005-9.
- Rao, M.S., M. Tatematsu, et V. Subbarao. 1986. « Analysis of peroxisome proliferator-induced preneoplastic and neoplastic lesions of rat liver for placental form of glutathione S-transferase and gamma-glutamyltranspeptidase ». *Cancer Res* 46: 5287-90.
- Rapson, W.H., M.A. Nazar, et V.V. Butsky. 1980. « Mutagenicity Produced by Aqueous Chlorination of Organic Compounds ». *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 24 (1): 590-96. <https://doi.org/10.1007/BF01608160>.
- Raudenbush, SW. 2009. « Analyzing effect sizes: random-effects models ». In *The Handbook of Research Synthesis and Meta-Analysis*, Russell Sage Foundation, 295-316. New York.
- Raymer, James H., et Larry C. Michael. 2010. « Uptake of Water Disinfection By-Products into Food », juillet. <https://doi.org/10.3768/rtipress.2010.mr.0016.1008>.
- Reckhow, D.A., K.G. Linden, J. Kim, H. Shemer, et G. Makdissy. 2010. « Effect of UV treatment on DBP formation ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2010.tb10134.x>.
- Reddy, J.K., et T. Hashimoto. 2001. « Peroxisomal beta-oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor alpha: an adaptive metabolic system ». *Annual Review of Nutrition*. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.193>.
- Redondo-Hasselerharm, Paula E., Dora Cserbik, Cintia Flores, Maria J. Farré, Josep Sanchís, Jose A. Alcolea, Carles Planas, Josep Caixach, et Cristina M. Villanueva. 2022.

- « Insights to Estimate Exposure to Regulated and Non-Regulated Disinfection by-Products in Drinking Water ». *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, juin. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00453-6>.
- Reimann, S., K. Grob, et H. Frank. 1996a. « Chloroacetic Acids in Rainwater ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es9507776>.
- Reimann, S., K. Grob, et H. Frank. 1996b. « Environmental chloroacetic acids in foods analyzed by GC-ECD. » *Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene* 87 (2): 212-22.
- Richardson, S.D., M.J. Plewa, E.D. Wagner, R. Schoeny, et D.M. DeMarini. 2007. « Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research ». *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.09.001>.
- Richmond, R.E., J.H. Carter, H.W. Carter, F.B. Daniel, et A.B. DeAngelo. 1995. « Immunohistochemical Analysis of Dichloroacetic Acid (DCA)-Induced Hepatocarcinogenesis in Male Fischer (F344) Rats ». *Cancer Letters* 92 (1): 67-76. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(94\)03756-9](https://doi.org/10.1016/0304-3835(94)03756-9).
- Rivera-Núñez, Zorimar, et J. Michael Wright. 2013. « Association of Brominated Trihalomethane and Haloacetic Acid Exposure With Fetal Growth and Preterm Delivery in Massachusetts ». *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 55 (10): 1125-34. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3182a4ffe4>.
- Rivera-Núñez, Zorimar, J Michael Wright, et Amy Meyer. 2018. « Exposure to Disinfectant By-Products and the Risk of Stillbirth in Massachusetts ». *Occupational and Environmental Medicine* 75 (10): 742-51. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104861>.
- Rodriguez, M.J., J.-B. Sérodes, et P. Levallois. 2004. « Behavior of trihalomethanes and haloacetic acids in a drinking water distribution system ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2004.08.018>.
- Rolfe, M., N.H. James, et R.A. Roberts. 1997. « Tumour Necrosis Factor α (TNF α) Suppresses Apoptosis and Induces DNA Synthesis in Rodent Hepatocytes: A Mediator of the Hepatocarcinogenicity of Peroxisome Proliferators? » *Carcinogenesis* 18: 2277-80.
- Römpp, A., O. Klemm, W. Fricke, et H. Frank. 2001. « Haloacetates in Fog and Rain ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es0012220>.
- Rook, J.J. 1974. « Formation of Haloforms during Chlorination of Natural Waters ». *Water Treatment Examiner* 23 (2): 234-43.
- Russo, P., et S. O'Regan. 1990. « Visceral Pathology of Hereditary Tyrosinemia Type I ». *American Journal of Human Genetics* 47 (2): 317-24.
- Saghir, Shakil A., et Irvin R. Schultz. 2005. « Toxicokinetics and Oral Bioavailability of Halogenated Acetic Acids Mixtures in Naïve and GSTzeta-Depleted Rats ». *Toxicological Sciences* 84 (2): 214-24. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi070>.
- Sanchez, I., et R. Bull. 1990. « Early Induction of Reparative Hyperplasia in the Liver of B6C3F1 Mice Treated with Dichloroacetate and Trichloroacetate ». *Toxicology* 64: 33-46.
- Santé Canada. 2008. « Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique - Les acides haloacétiques. Bureau de l'eau, de l'air et des changements climatiques, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs ». Santé Canada, Ottawa.

- Säve-Söderbergh, Melle, Jonas Toljander, Carolina Donat-Vargas, et Agneta Åkesson. 2021. « Drinking Water Disinfection By-Products and Congenital Malformations: A Nationwide Register-Based Prospective Study ». *Environmental Health Perspectives* 129 (9): 097012. <https://doi.org/10.1289/EHP9122>.
- Savitz, D. A., P. C. Singer, A. H. Herring, K. E. Hartmann, H. S. Weinberg, et C. Makarushka. 2006. « Exposure to Drinking Water Disinfection By-Products and Pregnancy Loss ». *American Journal of Epidemiology* 164 (11): 1043-51. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj300>.
- Sawada, M., T. Sofuni, et M. Ishidate. 1987. « Cytogenetic Studies on 1,1-Dichloroethylene and Its Two Isomers in Mammalian Cells in Vitro and in Vivo ». *Mutation Research* 187 (3): 157-63. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(87\)90083-8](https://doi.org/10.1016/0165-1218(87)90083-8).
- Schroeder, M., DeAngelo Ab, et Mass Mj. 1997. « Dichloroacetic Acid Reduces Ha-Ras Codon 61 Mutations in Liver Tumors from Female B6C3F1 Mice ». *Carcinogenesis* 18 (8). <https://doi.org/10.1093/carcin/18.8.1675>.
- Schultz, I. R., J. L. Merdink, A. Gonzalez-Leon, et R. J. Bull. 1999. « Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 158 (2): 103-14. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8698>.
- Schultz, Irvin R., et Robert E. Shangraw. 2006. « Effect of Short-Term Drinking Water Exposure to Dichloroacetate on Its Pharmacokinetics and Oral Bioavailability in Human Volunteers: A Stable Isotope Study ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 92 (1): 42-50. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj193>.
- Scott, B.F., D. MacTavish, C. Spencer, W.M.J. Strachan, et D.C.G. Muir. 2000. « Haloacetic Acids in Canadian Lake Waters and Precipitation ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es9908523>.
- Shah, Y.M., K. Morimura, Q. Yang, T. Tanabe, M. Takagi, et F.J. Gonzalez. 2007. « Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Regulates a MicroRNA-Mediated Signaling Cascade Responsible for Hepatocellular Proliferation ». *Molecular and Cellular Biology* 27 (12): 4238-47. <https://doi.org/10.1128/MCB.00317-07>.
- Shirasu, Y., M. Moriya, K. Kato, A. Furuhashi, et T. Kada. 1976. « Mutagenicity Screening of Pesticides in the Microbial System ». *Mutation Research* 40 (1): 19-30. [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(76\)90018-5](https://doi.org/10.1016/0165-1218(76)90018-5).
- Siddiqui, M., G. Amy, J. Ryan, et W. Odem. 2000. « Membranes for the control of natural organic matter from surface waters ». *Water Research*. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(00\)00024-5](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(00)00024-5).
- Simard, Sabrina, Robert Tardif, et Manuel J. Rodriguez. 2013. « Variability of Chlorination By-Product Occurrence in Water of Indoor and Outdoor Swimming Pools ». *Water Research* 47 (5): 1763-72. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.12.024>.
- Smith, D.J., L.M. Kamendulis, et J.E. Klaunig. 2004. « Effect of Trichloroacetic Acid in Male B6C3F1 Mouse Hepatocytes ». *Toxicologist* 78: 1-223-24.
- Smith, D.J., X. Pu, L.M. Kamendulis, et J.E. Klaunig. 2005. « Comparing Effects of Trichloroacetic Acid on Rodent and Human Hepatocytes: Role of Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha (PPAR) ». *Toxicol Sci* 84: 155.
- Smith, M.K., J.L. Randall, E.J. Read, et J.A. Stober. 1989. « Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat ». *Teratology* 40 (5): 445-51. <https://doi.org/10.1002/tera.1420400506>.

- Smith, M.K., J.L. Randall, E.J. Read, et J.A. Stober. 1992. « Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat ». *Teratology* 46 (3): 217-23. <https://doi.org/10.1002/tera.1420460305>.
- Smith, M.T., K.Z. Guyton, C.F. Gibbons, J.M. Fritz, C.J. Portier, I. Rusyn, D.M. DeMarini, et al. 2016. « Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis ». *Environ Health Perspect* 124, 6: 713-21.
- Smith, Rachel B., Mark J. Nieuwenhuijsen, John Wright, Pauline Raynor, John Cocker, Kate Jones, Maria Kostopoulou-Karadanelli, et Mireille B. Toledano. 2013. « Validation of Trichloroacetic Acid Exposure via Drinking Water during Pregnancy Using a Urinary TCAA Biomarker ». *Environmental Research* 126 (octobre): 145-51. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.05.004>.
- Stacpoole, P. W. 1989. « The Pharmacology of Dichloroacetate ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 38 (11): 1124-44. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90051-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90051-6).
- Stacpoole, P. W., G. N. Henderson, Z. Yan, et M. O. James. 1998. « Clinical Pharmacology and Toxicology of Dichloroacetate ». *Environmental Health Perspectives* 106 Suppl 4 (août): 989-94. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s4989>.
- Stacpoole, Peter W., Lesa R. Gilbert, Richard E. Neiberger, Paul R. Carney, Edward Valenstein, Douglas W. Theriaque, et Jonathan J. Shuster. 2008. « Evaluation of Long-Term Treatment of Children with Congenital Lactic Acidosis with Dichloroacetate ». *Pediatrics* 121 (5): e1223-1228. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2062>.
- Stacpoole, Peter W., Douglas S. Kerr, Carie Barnes, S. Terri Bunch, Paul R. Carney, Eileen M. Fennell, Natalia M. Felitsyn, et al. 2006. « Controlled Clinical Trial of Dichloroacetate for Treatment of Congenital Lactic Acidosis in Children ». *Pediatrics* 117 (5): 1519-31. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1226>.
- Stacpoole, Peter W., Christopher J. Martyniuk, Margaret O. James, et Nigel A. Calcutt. 2019. « Chapter Eight - Dichloroacetate-Induced Peripheral Neuropathy ». In *International Review of Neurobiology*, édité par Paul Fernyhough et Nigel A. Calcutt, 145:211-38. Mitochondrial Dysfunction in Neurodegeneration and Peripheral Neuropathies. Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774219300194>.
- Stalter, D., E. O'Malley, U. von Gunten, et Beate I. Escher. 2016. « Fingerprinting the Reactive Toxicity Pathways of 50 Drinking Water Disinfection By-Products ». *Water Research* 91: 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2015.12.047>.
- Stanley, L., D. Blackburn, S. Devereaux, J. Foley, P. Lord, R. Maronpot, T. Orton, et M. Anderson. 1994. « Ras Mutations in Methylclofenapate-Induced B6C3F1 and C57BL/10J Mouse Liver Tumours ». *Carcinogenesis* 15: 1125-31.
- Stauber, A. J., et R. J. Bull. 1997a. « Differences in Phenotype and Cell Replicative Behavior of Hepatic Tumors Induced by Dichloroacetate (DCA) and Trichloroacetate (TCA) ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 144 (2): 235-46. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8159>.
- Stauber, A. J., R. J. Bull, et B. D. Thrall. 1998. « Dichloroacetate and Trichloroacetate Promote Clonal Expansion of Anchorage-Independent Hepatocytes in Vivo and in Vitro ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 150 (2): 287-94. <https://doi.org/10.1006/taap.1998.8417>.

- Stauber, A.J., et R.J. Bull. 1997b. « Differences in phenotype and cell replicative behavior of hepatic tumors induced by dichloroacetate (DCA) and trichloroacetate (TCA) ». *Toxicology and Applied Pharmacology*. <https://doi.org/10.1006/taap.1997.8159>.
- Stratton, C.E., W.E. Ross, et S. Chapman. 1981. « Cytotoxicity and Deoxyribonucleic Acid Damage Associated with Bromoacetate ». *Biochemical Pharmacology* 30 (12): 1497-1500. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(81\)90372-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(81)90372-5).
- Styles, J.A., I. Wyatt, et C. Coutts. 1991. « Trichloroacetic Acid: Studies on Uptake and Effects on Hepatic DNA and Liver Growth in Mouse ». *Carcinogenesis* 12 (9): 1715-19. <https://doi.org/10.1093/carcin/12.9.1715>.
- Summerhayes, Richard J., Geoffrey G. Morgan, Howard P. Edwards, Douglas Lincoln, Arul Earnest, Bayzidur Rahman, et John R. Beard. 2012. « Exposure to Trihalomethanes in Drinking Water and Small-for-Gestational-Age Births ». *Epidemiology* 23 (1): 15-22. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31823b669b>.
- Summerhayes, R.J., B. Rahman, G.G. Morgan, G. Beresin, C. Moreno, et J.M. Wright. 2021. « Meta-Analysis of Small for Gestational Age Births and Disinfection Byproduct Exposures ». *Environmental Research* 196 (mai): 110280. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110280>.
- Sun, Yang, Yi-Xin Wang, Chong Liu, Ying-Jun Chen, Wen-Qing Lu, et Carmen Messerlian. 2020. « Trimester-Specific Blood Trihalomethane and Urinary Haloacetic Acid Concentrations and Adverse Birth Outcomes: Identifying Windows of Vulnerability during Pregnancy ». *Environmental Health Perspectives* 128 (10): 107001. <https://doi.org/10.1289/EHP7195>.
- Sweeney, Lisa M., Christopher R. Kirman, Michael L. Gargas, et Paul H. Dugard. 2009. « Contribution of Trichloroacetic Acid to Liver Tumors Observed in Perchloroethylene (Perc)-Exposed Mice ». *Toxicology* 260 (1-3): 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.03.008>.
- Tao, L., P.M. Kramer, R. Ge, et M.A. Pereira. 1998. « Effect of Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid on DNA Methylation in Liver and Tumors of Female B6C3F1 Mice ». *Toxicological Sciences* 43 (2): 139-44. <https://doi.org/10.1006/toxs.1998.2449>.
- Tao, L., W. Wang, L. Li, P.M. Kramer, et M.A. Kramer. 2004. « Effect of Dibromoacetic Acid on DNA Methylation, Glycogen Accumulation, and Peroxisome Proliferation in Mouse and Rat Liver ». *Toxicological Sciences* 82 (1): 62-69. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh266>.
- Tao, L., S. Yang, M. Xie, P.M. Kramer, et M.A. Pereira. 2000a. « Effect of Trichloroethylene and Its Metabolites, Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid, on the Methylation and Expression of c-Jun and c-Myc Protooncogenes in Mouse Liver: Prevention by Methionine ». *Toxicological Sciences* 54 (2): 399-407. <https://doi.org/10.1093/toxsci/54.2.399>.
- Tao, L., S. Yang, M. Xie, P.M. Kramer, et M.A. Pereira. 2000b. « Hypomethylation and Overexpression of C-Jun and c-Myc Protooncogenes and Increased DNA Methyltransferase Activity in Dichloroacetic and Trichloroacetic Acid-Promoted Mouse Liver Tumors ». *Cancer Letters* 158 (2): 185-93. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00518-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00518-8).
- Tao, L.H., Y. Li, P.M. Kramer, W. Wang, et M.A. Pereira. 2004. « Hypomethylation of DNA and the Insulin-like Growth Factor-II Gene in Dichloroacetic and Trichloroacetic Acid-Promoted Mouse Liver Tumors ». *Toxicology* 196: 1-2, 127-36.

- Tao, L.H., W. Wang, L. Li, P.K. Kramer, et M.A. Pereira. 2005. « DNA Hypomethylation Induced by Drinking Water Disinfection By-Products in Mouse and Rat Kidney ». *Toxicol Sci* 87, 2: 344-52.
- Templin, M. V., J. C. Parker, et R. J. Bull. 1993. « Relative Formation of Dichloroacetate and Trichloroacetate from Trichloroethylene in Male B6C3F1 Mice ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 123 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1006/taap.1993.1214>.
- Tong, Z., P. G. Board, et M. W. Anders. 1998. « Glutathione Transferase Zeta Catalyses the Oxygenation of the Carcinogen Dichloroacetic Acid to Glyoxylic Acid ». *The Biochemical Journal* 331 (Pt 2) (avril): 371-74. <https://doi.org/10.1042/bj3310371>.
- Toth, G.P., K.C. Kelty, E.L. George, E.J. Read, et M.K. Smith. 1992. « Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate ». *Toxicological Sciences* 19 (1): 57-63. <https://doi.org/10.1093/toxsci/19.1.57>.
- Tsuchiya, T., N. Ooyama, T. Murakami, F. Sano, J. Sugimoto, et M. Mutai. 2000. « Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. 25) Effects of 2- and 4- week repeated-dosing of dibromoacetic acid ». *Journal of Toxicological Sciences* 25 (SPEC. ISS): 241-49. <https://doi.org/10.2131/jts.25.specialissue.241>.
- Tully, D. B., J. C. Luft, J. C. Rockett, H. Ren, J. E. Schmid, C. R. Wood, et D. J. Dix. 2005. « Reproductive and Genomic Effects in Testes from Mice Exposed to the Water Disinfectant Byproduct Bromochloroacetic Acid ». *Reproductive Toxicology* 19 (3 SPEC. ISS.): 353-66. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.06.009>.
- Tung, H.H., R.F. Unz, et Y.F. Xie. 2006. « HAA removal by GAC adsorption ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2006.tb07687.x>.
- Tung, H.H., et Y.F. Xie. 2009. « Association between haloacetic acid degradation and heterotrophic bacteria in water distribution systems ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.11.041>.
- Urbansky, E.T. 2001. « The fate of the haloacetates in drinking water - Chemical kinetics in aqueous solution ». *Chemical Reviews*. <https://doi.org/10.1021/cr000883c>.
- US-EPA. 1988. « Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment ». EPA-600/6-87/008. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Research and Development, U.S. EPA, Cincinnati, Ohio. <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=34855>.
- US EPA. 2003. « Toxicological review of dichloroacetic acid (CAS No. 79-43-6), In support of summary information on the IRIS. » EPA 635/R-03/007. U.S. EPA, Washington, D.C.
- US EPA. 2005a. « Drinking Water Criteria Document: Brominated Acetic Acids. » *EPA Office of Water* EPA-822-R-05-007: 1-293.
- US EPA. 2005b. « Occurrence Assessment for the Final Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule ». EPA/635/R-09/003F. Office of Water U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC.
- US EPA. 2006. « National Primary Drinking Water Regulations: Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule; Final Rule ». II. US Environmental Protection Agency.
- US EPA. 2011. « Toxicological review of trichloroacetic acid. EPA 635/R-09/003F, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC ». <https://iris.epa.gov/static/pdfs/0655tr.pdf>.

- Van Duuren, B, B Goldschmidt, C Katz, I Seidman, et J Paul. 1974. « Carcinogenic Activity of Alkylating Agents ». *J Natl Cancer Inst* 53, 3: 695-700.
- Varshney, M., A. Chandra, L.K.S. Chauhan, et S.K. Goel. 2013. « Micronucleus Induction by Oxidative Metabolites of Trichloroethylene in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes: A Comparative Genotoxicity Study ». *Environmental Science and Pollution Research International* 20 (12): 8709-16. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1806-7>.
- Varshney, M., A. Chandra, L.K.S. Chauhan, et S.K. Goel. 2014. « In Vitro Cytogenetic Assessment of Trichloroacetic Acid in Human Peripheral Blood Lymphocytes ». *Environmental Science and Pollution Research International* 21 (2): 843-50. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1949-6>.
- Veeramachaneni, D.N.R., J.S. Palmer, et G.R. Klinefelter. 2007. « Chronic Exposure to Low Levels of Dibromoacetic Acid, a Water Disinfection by-Product, Adversely Affects Reproductive Function in Male Rabbits ». *Journal of Andrology* 28 (4): 565-77. <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.002550>.
- Villanueva, C. M, M Kogevinas, et J. O Grimalt. 2003. « Haloacetic Acids and Trihalomethanes in Finished Drinking Waters from Heterogeneous Sources ». *Water Research* 37 (4): 953-58. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(02\)00411-6](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00411-6).
- Villanueva, Cristina M., Esther Gracia-Lavedan, Jordi Julvez, Loreto Santa-Marina, Nerea Lertxundi, Jesús Ibarluzea, Sabrina Llop, et al. 2018. « Drinking Water Disinfection By-Products during Pregnancy and Child Neuropsychological Development in the INMA Spanish Cohort Study ». *Environment International* 110 (janvier): 113-22. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.017>.
- Volk, C.J., R. Hofmann, C. Chauret, G.A. Gagnon, G. Ranger, et R.C. Andrews. 2002. « Implementation of chlorine dioxide disinfection: Effects of the treatment change on drinking water quality in a full-scale distribution system ». *Journal of Environmental Engineering and Science*. <https://doi.org/10.1139/s02-026>.
- Von Tungeln, L.S., P. Yi, T.J. Bucci, V.M. Samokyszyn, M.W. Chou, F.F. Kadlubar, et P.P. Fu. 2002. « Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the B6C3F(1) neonatal mouse ». *Cancer Lett* 185: 113-19.
- Walgren, J.E., D.T. Kurtz, et J.M. McMillan. 2000. « The Effect of the Trichloroethylene Metabolites Trichloroacetate and Dichloroacetate on Peroxisome Proliferation and DNA Synthesis in Cultured Human Hepatocytes ». *Cell Biology and Toxicology* 16: 257-73.
- Wang, L., R. Niu, B. Chen, L. Wang, et G. Zhang. 2017. « A Comparison of Photodegradation Kinetics, Mechanisms, and Products between Chlorinated and Brominated/Iodinated Haloacetic Acids in Water ». *Chemical Engineering Journal* 330 (décembre): 1326-33. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.08.086>.
- Wang, L., Y. Sun, et B. Chen. 2018. « Rejection of haloacetic acids in water by multi-stage reverse osmosis: Efficiency, mechanisms, and influencing factors ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.07.045>.
- Wang, L., Q. Zhang, B. Chen, Y. Bu, Y. Chen, J. Ma, et F.L. Rosario-Ortiz. 2020. « Photolysis and photocatalysis of haloacetic acids in water: A review of kinetics, influencing factors, products, pathways, and mechanisms ». *Journal of Hazardous Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122143>.

- Wang, Yi-Xin, Chong Liu, Ying-Jun Chen, Peng Duan, Qi Wang, Chao Chen, Yang Sun, et al. 2019. « Profiles, Variability and Predictors of Concentrations of Blood Trihalomethanes and Urinary Haloacetic Acids along Pregnancy among 1760 Chinese Women ». *Environmental Research* 172 (mai): 665-74. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.017>.
- Wang, Yi-Xin, Qiang Zeng, Le Wang, Yue-Hui Huang, Zhi-Wei Lu, Peng Wang, Meng-Jie He, Xin Huang, et Wen-Qing Lu. 2014. « Temporal Variability in Urinary Levels of Drinking Water Disinfection Byproducts Dichloroacetic Acid and Trichloroacetic Acid among Men ». *Environmental Research* 135 (novembre): 126-32. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.035>.
- Warren, D., L. Graeter, S. Channel, J. Eggers, C. Goodyear, K. MacMahon, G. Sudberry, J. Latendresse, J. Fisher, et W. Baker. 2006. « Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: Do they affect eye development in the Sprague-Dawley rat? » *International Journal of Toxicology* 25 (4): 279-84. <https://doi.org/10.1080/10915810600745975>.
- Waskell, L. 1978. « A Study of the Mutagenicity of Anesthetics and Their Metabolites ». *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 57 (2): 141-53. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(78\)90261-0](https://doi.org/10.1016/0027-5107(78)90261-0).
- Weber, N.M., H.R. Sawyer, M.E. Legare, et D.N.R. Veeramachaneni. 2006. « Sub-Chronic Exposure to Dibromoacetic Acid, a Water Disinfection by-Product, Does Not Affect Gametogenic Potential in Mice ». *Toxicological Sciences* 89 (1): 325-30. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj015>.
- Wehmas, L.C., A.B. DeAngelo, S.D. Hester, B. N. Chorley, G. Carswell, G.R. Olson, M.H. George, et al. 2017. « Metabolic Disruption Early in Life Is Associated With Latent Carcinogenic Activity of Dichloroacetic Acid in Mice ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 159 (2): 354-65. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx146>.
- Wei, X., S. Wang, W. Zheng, X. Wang, X. Liu, S. Jiang, J. Pi, Y. Zheng, G. He, et W. Qu. 2013. « Drinking Water Disinfection Byproduct Iodoacetic Acid Induces Tumorigenic Transformation of NIH3T3 Cells ». *Environ Sci Technol* 47, 11: 5913-20.
- Weisel, Clifford P, Hekap Kim, Patricia Haitmeier, et Judith B Klott. 1999. « Exposure Estimates to Disinfection By-Products of Chlorinated Drinking Water ». *Environmental Health Perspectives* 107 (2).
- West, D., N. James, et P. Holden. 1999. « Role for Tumour Necrosis Factor α (TNF α) Receptor 1 (TNFR1) and Interleukin 1 Receptor (IL1R) in the Suppression of Apoptosis by Peroxisome Proliferators ». *Hepatology* 30: 1417-24.
- Westerhoff, P., P. Chao, et H. Mash. 2004. « Reactivity of natural organic matter with aqueous chlorine and bromine ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2003.12.014>.
- Weyer, Peter, Anthony Rhoads, Jonathan Suhl, Thomas J. Luben, Kristin M. Conway, Peter H. Langlois, Dereck Shen, et al. 2018. « Drinking Water Disinfection Byproducts and Risk of Orofacial Clefts in the National Birth Defects Prevention Study ». *Birth Defects Research* 110 (12): 1027-42. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1348>.
- Wood, C.E., S.D. Hester, B.N. Chorley, G. Carswell, M. H. George, W. Ward, B. Vallanat, et al. 2015. « Latent carcinogenicity of early-life exposure to dichloroacetic acid in mice ». *Carcinogenesis* 36 (7): 782-91. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv057>.

- Wright, J M. 2003. « Effect of Trihalomethane Exposure on Fetal Development ». *Occupational and Environmental Medicine* 60 (3): 173-80. <https://doi.org/10.1136/oem.60.3.173>.
- Wright, J. Michael, Amanda Evans, John A. Kaufman, Zorimar Rivera-Núñez, et Michael G. Narotsky. 2017. « Disinfection By-Product Exposures and the Risk of Specific Cardiac Birth Defects ». *Environmental Health Perspectives* 125 (2): 269-77. <https://doi.org/10.1289/EHP103>.
- Wright, J Michael, Joel Schwartz, et Douglas W Dockery. 2004. « The Effect of Disinfection By-Products and Mutagenic Activity on Birth Weight and Gestational Duration. » *Environmental Health Perspectives* 112 (8): 920-25. <https://doi.org/10.1289/ehp.6779>.
- Wright, Jim, Stephen Gundry, et Ronan Conroy. 2004. « Household Drinking Water in Developing Countries: A Systematic Review of Microbiological Contamination between Source and Point-of-Use ». *Tropical Medicine and International Health* 9 (1): 106-17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2003.01160.x>.
- Wu, H., et Y.F. Xie. 2005. « Effects of EBCT and Water Temperature on HAA Removal using BAC ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2005.tb07522.x>.
- Wu, S., T. Anumol, J. Gandhi, et S.A. Snyder. 2017. « Analysis of haloacetic acids, bromate, and dalapon in natural waters by ion chromatography–tandem mass spectrometry ». *Journal of Chromatography A*. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.01.006>.
- Wu, Wells W, Mark M Benjamin, et Gregory V Korshin. 2001. « Effects of Thermal Treatment on Halogenated Disinfection By-Products in Drinking Water ». *Water Research* 35 (15): 3545-50. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(01\)00080-X](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(01)00080-X).
- Xie, Shao-Hua, Yu-Feng Li, Yin-Feng Tan, Dan Zheng, Ai-Lin Liu, Hong Xie, et Wen-Qing Lu. 2011. « Urinary Trichloroacetic Acid Levels and Semen Quality: A Hospital-Based Cross-Sectional Study in Wuhan, China ». *Environmental Research* 111 (2): 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.12.010>.
- Xu, G., D.K. Stevens, et R.J. Bull. 1995. « Metabolism of bromodichloroacetate in B6C3F1 mice ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*.
- Xu X., Mariano T.M., Laskin J.D., Weisel C.P. 2002. Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and halo ketones, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 184, 19–26.
- Yang, Chun-Yuh, Zhi-Ping Xiao, Shu-Chen Ho, Trong-Neng Wu, et Shang-Shyue Tsai. 2007. « Association between Trihalomethane Concentrations in Drinking Water and Adverse Pregnancy Outcome in Taiwan ». *Environmental Research* 104 (3): 390-95. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.01.006>.
- Yang, L., Q. She, M.P. Wan, R. Wang, V.W.C. Chang, et C.Y. Tang. 2017. « Removal of haloacetic acids from swimming pool water by reverse osmosis and nanofiltration ». *Water Research*. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.03.025>.
- Yang, Pan, Wen-Cheng Cao, Bin Zhou, Tong-Zhang Zheng, Yan-Ling Deng, Qiong Luo, Yu Miao, Da Chen, Qiang Zeng, et Wen-Qing Lu. 2019. « Urinary Biomarker of Prenatal Exposure to Disinfection Byproducts, Maternal Genetic Polymorphisms in CYP2E1 and GSTZ1, and Birth Outcomes ». *Environmental Science & Technology* 53 (20): 12026-34. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b03847>.
- Yang, Q., S. Ito, et F.J. Gonzalez. 2007. « Hepatocyte-Restricted Constitutive Activation of PPAR Alpha Induces Hepatoproliferation but Not Hepatocarcinogenesis ». *Carcinogenesis* 28, 6: 1171-77.

- Yllner, Sven. 2009. « Metabolism of Chloroacetate-1-14C in the Mouse ». *Acta Pharmacologica Et Toxicologica* 30 (septembre): 69-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1971.tb00635.x>.
- Yount, E. A., S. Y. Felten, B. L. O'Connor, R. G. Peterson, R. S. Powell, M. N. Yum, et R. A. Harris. 1982. « Comparison of the Metabolic and Toxic Effects of 2-Chloropropionate and Dichloroacetate. » *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 222 (2): 501-8.
- Yu, K. O., H. A. Barton, D. A. Mahle, et J. M. Frazier. 2000. « In Vivo Kinetics of Trichloroacetate in Male Fischer 344 Rats ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 54 (2): 302-11. <https://doi.org/10.1093/toxsci/54.2.302>.
- Yu, Y., et D.A. Reckhow. 2015. « Kinetic Analysis of Haloacetonitrile Stability in Drinking Waters ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b02772>.
- Zaganjor, Ibrahim, Alexander P. Keil, Thomas J. Luben, Tania A. Desrosiers, Lawrence S. Engel, Jennita Reefhuis, Adrian M. Michalski, Peter H. Langlois, Andrew F. Olshan, et The National Birth Defects Prevention Study. 2022. « Is Maternal Employment Site a Source of Exposure Misclassification in Studies of Environmental Exposures and Birth Outcomes? A Simulation-Based Bias Analysis of Haloacetic Acids in Tap Water and Hypospadias ». *Environmental Epidemiology* 6 (2): e207. <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000207>.
- Zeng, Qiang, Yong-Zhe Chen, Liang Xu, Hai-Xia Chen, Yan Luo, Min Li, Jing Yue, Ai-Lin Liu, Yu-Feng Li, et Wen-Qing Lu. 2014. « Evaluation of Exposure to Trihalomethanes in Tap Water and Semen Quality: A Prospective Study in Wuhan, China ». *Reproductive Toxicology* 46 (juillet): 56-63. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.03.005>.
- Zeng, Qiang, Bin Zhou, Dong-Liang He, Yi-Xin Wang, Mu Wang, Pan Yang, Zhen Huang, Jin Li, et Wen-Qing Lu. 2016. « Joint Effects of Trihalomethanes and Trichloroacetic Acid on Semen Quality: A Population-Based Cross-Sectional Study in China ». *Environmental Pollution* 212 (mai): 544-49. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.02.032>.
- Zhang, L., L. Xu, Q. Zeng, S.H. Zhang, H. Xie, A.L. Liu, et W.Q. Lu. 2012. « Comparison of DNA Damage in Human-Derived Hepatoma Line (HepG2) Exposed to the Fifteen Drinking Water Disinfection Byproducts Using the Single Cell Gel Electrophoresis Assay ». *Mutation Research* 741 (1-2): 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.11.004>.
- Zhang, Min, Chong Liu, Fei-Peng Cui, Pan-Pan Chen, Yan-Ling Deng, Qiong Luo, Yu Miao, et al. 2021. « The Role of Oxidative Stress in Association between Disinfection By-Products Exposure and Semen Quality: A Mediation Analysis among Men from an Infertility Clinic ». *Chemosphere* 268 (avril): 128856. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128856>.
- Zhang, P., T.M. LaPara, E.H. Goslan, Y. Xie, S.A. Parsons, et R.M. Hozalski. 2009. « Biodegradation of Haloacetic Acids by Bacterial Isolates and Enrichment Cultures from Drinking Water Systems ». *Environmental Science & Technology*. <https://doi.org/10.1021/es802990e>.
- Zhang, S.H., D.Y. Miao, A.L. Liu, L. Zhang, W. Wei, H. Xie, et W.Q. Lu. 2010. « Assessment of the Cytotoxicity and Genotoxicity of Haloacetic Acids Using Microplate-Based Cytotoxicity Test and CHO/HGPRT Gene Mutation Assay ». *Mutation*

- Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 703 (2): 174-79.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.08.014>.
- Zhang, S.H., D.Y. Miao, L. Tan, A.L. Liu, et W.Q. Lu. 2016. « Comparative Cytotoxic and Genotoxic Potential of 13 Drinking Water Disinfection By-Products Using a Microplate-Based Cytotoxicity Assay and a Developed SOS/Umu Assay ». *Mutagenesis* 31 (1): 35-41. <https://doi.org/10.1093/mutage/gev053>.
- Zhang, W., J. Dahlberg, et W. Tam. 2007. « MicroRNAs in tumorigenesis: a primer ». *Am J Pathol* 171: 728-38.
- Zhang, Weiping, Stephan Gabos, Donald Schopflocher, Xing-Fang Li, Wendy P. Gati, et Steve E. Hrudey. 2009. « Validation of Urinary Trichloroacetic Acid as a Biomarker of Exposure to Drinking Water Disinfection By-Products ». *Journal of Water and Health* 7 (3): 359-71. <https://doi.org/10.2166/wh.2009.009>.
- Zhang, X., et R. A. Minear. 2002. « Decomposition of trihaloacetic acids and formation of the corresponding trihalomethanes in drinking water ». *Water Research*. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(02\)00072-6](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00072-6).
- Zhang, Y., W. Chu, D. Yao, et D. Yin. 2017. « Control of aliphatic halogenated DBP precursors with multiple drinking water treatment processes: Formation potential and integrated toxicity ». *Journal of Environmental Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2017.03.028>.
- Zhao, Jiayan, Liangliang Han, Suo Tan, Wenhai Chu, Huiyu Dong, Qing Zhou, et Yang Pan. 2022. « Revisiting the Effect of Boiling on Halogenated Disinfection Byproducts, Total Organic Halogen, and Cytotoxicity in Simulated Tap Water ». *Chemosphere* 309 (décembre): 136577. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136577>.
- Zhong, Guo, Margaret O. James, Marci G. Smeltz, Stephan C. Jahn, Taimour Langae, Pippa Simpson, et Peter W. Stacpoole. 2018. « Age-Related Changes in Expression and Activity of Human Hepatic Mitochondrial Glutathione Transferase Zeta1 ». *Drug Metabolism and Disposition* 46 (8): 1118-28. <https://doi.org/10.1124/dmd.118.081810>.
- Zhou, Bin, Pan Yang, Ya-Jie Gong, Qiang Zeng, Wen-Qing Lu, et Xiao-Ping Miao. 2018. « Effect Modification of CPY2E1 and GSTZ1 Genetic Polymorphisms on Associations between Prenatal Disinfection By-Products Exposure and Birth Outcomes ». *Environmental Pollution* 243 (décembre): 1126-33. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.09.083>.
- Zhou, H., et Y.F. Xie. 2002. « Using BAC for HAA removal PART 1: BATCH STUDY ». *Journal AWWA*. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.2002.tb09463.x>.
- Zhou, Wen-Shan, Liang Xu, Shao-Hua Xie, Ya-Lin Li, Li Li, Qiang Zeng, Yu-Kai Du, et Wen-Qing Lu. 2012. « Decreased Birth Weight in Relation to Maternal Urinary Trichloroacetic Acid Levels ». *Science of The Total Environment* 416 (février): 105-10. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.10.073>.
- Zhou, Xiaoling, Lili Zheng, Shiyang Chen, Hongwei Du, Benimana Muhire Gakoko Raphael, Qianyun Song, Fuyong Wu, Jianrong Chen, Hongjun Lin, et Huachang Hong. 2019. « Factors Influencing DBPs Occurrence in Tap Water of Jinhua Region in Zhejiang Province, China ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 171 (avril): 813-22. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.12.106>.

- Zhou, Y.C., et D.J. Waxman. 1998. « Activation of peroxisome proliferator-activated receptors by chlorinated hydrocarbons and endogenous steroids ». *Environmental Health Perspectives*. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s4983>.
- Zuo, Y.T., Y. Hu, W.W. Lu, J.J. Cao, Fan Wang, X. Han, W.Q. Lu, et A.L. Liu. 2017. « Toxicity of 2,6-Dichloro-1,4-Benzoquinone and Five Regulated Drinking Water Disinfection by-Products for the *Caenorhabditis Elegans* Nematode ». *Journal of Hazardous Materials* 321 (janvier): 456-63. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.09.038>.

11.2 Normes

NF EN ISO 23631 (2006) Qualité de l'eau – Dosage du Dalapon, de l'acide trichloroacétique et d'acides haloacétiques sélectionnés couvrant seulement six des neuf composés et basée sur une chromatographie en phase gazeuse (détection CG-DCE et/ou CG-SM) après extraction liquide-liquide et dérivation

NF X 50-110 (2003) Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise

US-EPA (2009) Method 557 : Determination of Haloacetic Acids Bromate and Dalapon in Drinking Water by Ion Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry (IC-ESI-MS/MS)

11.3 Législation et réglementation

Directive 80/778/CEE du Conseil, du 15 juillet 1980, relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine

Directive (UE) 2020/2184 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2020 relative à la qualité des eaux destinées à la consommation humaine (refonte). <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&from=FR>.

Arrêté du 11 janvier 2007 modifié 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

Arrêté du 11 janvier 2007 modifié 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

Arrêté du 19 octobre 2017 relatif aux méthodes d'analyse utilisées dans le cadre du contrôle sanitaire des eaux

Circulaire n° 2000/166 du 28 mars 2000 relative aux produits de procédés de traitement des eaux destinées à la consommation humaine.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



2021-SA-0015

Direction générale de
la santé

SOUS-DIRECTION PREVENTION DES RISQUES LIÉS
À L'ENVIRONNEMENT ET À L'ALIMENTATION
BUREAU QUALITÉ DES EAUX
Affaire suivie par : Nathalie Franques
Tél. : 01.40.56.69.18
Mél. : nathalie.franques@sante.gouv.fr

Paris, le **23 DEC. 2020**

Nos réf. : D.20-025847
Vos réf. : N° 300

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général de l'Agence
nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail (ANSES)

Direction Evaluation des Risques (D.E.R.) - UERE

Objet : Demande d'évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'acides haloacétiques dans les eaux destinées à la consommation humaine

N/Réf. : DGS EA4 N° 200005 (*numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance*)

Les acides haloacétiques (AHA) sont des sous-produits de désinfection issus de réactions chimiques entre le chlore et la matière organique, ainsi que les ions bromures présents dans l'eau. De nombreux facteurs peuvent impacter la formation des acides haloacétiques (qualité de l'eau à la ressource, réaction dans la filière de traitement, évolution en réseau de distribution). Ils peuvent également être produits à des fins industrielles (réactifs intermédiaires dans la synthèse de différentes substances chimiques, dans l'industrie du textile ou du plastique, conservateurs alimentaires ou pesticide).

A ce jour, les AHA ne font pas partie des paramètres couverts par la réglementation nationale pour les eaux destinées à la consommation humaine (EDCH). Cependant, la future directive européenne relative à la qualité des EDCH (en cours de publication) introduit une limite de qualité fixée à 60 µg/L, qui n'est pas basée sur des critères sanitaires, pour la somme des 5 AHA suivants : acide chloroacétique (MCAA), acide dichloroacétique (DCAA), acide trichloroacétique (TCAA), acide bromoacétique (MBAA) et acide dibromoacétique (DBAA). Les EDCH devront être conformes à cette limite de qualité dans un délai de 5 ans à compter de la date d'entrée en vigueur de la nouvelle directive européenne.

La DGS a confié au laboratoire d'hydrologie de Nancy de l'Anses la réalisation d'une campagne nationale exploratoire dans les eaux brutes et les eaux distribuées au robinet du consommateur portant notamment sur l'analyse de 9 AHA. Cette campagne, qui s'est tenue sur la période 2016-2017, a mis en évidence que parmi les 5 AHA qui feront l'objet d'une réglementation, deux AHA semblent être majoritaires (DCAA et TCAA) et deux AHA n'ont jamais été quantifiés (MBAA et MCAA). En revanche, deux AHA non couverts par la réglementation européenne (acide bromodichloroacétique BDCAA et acide chlorodibromoacétique CDBAA) ont été fréquemment quantifiés dans les eaux traitées. De plus, une corrélation entre la concentration dans l'eau traitée en AHA et les concentrations dans l'eau traitée en carbone organique total et trihalométhanes a été observée.

En outre, dans le cadre de la campagne nationale exploratoire de mesure des micropolluants organiques et minéraux dans les eaux conditionnées, réalisée par le LHN entre 2013 et 2015, la présence d'AHA a été mise en évidence dans deux eaux de source (ES) en bonbonnes et dans une

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/actualites/donnees-personnelles-et-cookies>

eau rendue potable par traitement (ERPT). Cette présence pourrait être liée à un mauvais rinçage suite au nettoyage et à la désinfection des bonbonnes pour les ES et à une étape de désinfection pour l'ERPT.

Dans ce contexte, je vous demande de bien vouloir réaliser une évaluation des risques sanitaires liés à la présence d'AHA dans les EDCH, en tenant particulièrement compte des 2 AHA qui ne seront pas couverts par la réglementation européenne (BDCAA et CDBAA).

A toutes fins utiles, les éventuels résultats du suivi de la qualité de l'eau brute et de l'EDCH vis-à-vis des AHA disponibles dans la base de données « SISE-Eaux d'alimentation » seront transmis par courriel à l'unité d'évaluation des risques liés à l'eau.

Le dossier est enregistré par mes services sous le numéro DGS/EA4 N° 200005 et intitulé comme suit :

DEMANDE D'EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES LIES A LA PRESENCE D'ACIDES HALOACETIQUES DANS LES EAUX DESTINEES A LA CONSOMMATION HUMAINE

Cette expertise entre dans le programme de travail 2021 de l'Anses.

Je vous remercie de bien vouloir me transmettre votre proposition de contrat d'expertise comprenant notamment les modalités de traitement et de restitution des travaux, dont le rendu final est attendu pour le mois de décembre 2021.

Jérôme SALOMON



Annexe 2 : Caractéristiques détaillées de l'extraction réalisée à partir des données de la base SISE-Eaux et traitement appliqué à ces données

Une demande d'extraction de la base de données SISE-Eaux a été transmise au service concerné de la DGS en date du 25 février 2021 afin de collecter les informations disponibles pour les neuf AHA d'intérêt ainsi que certains paramètres physico-chimiques. Cette dernière couvrait la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2020, en France métropolitaine. Les différents paramètres de la demande sont regroupés dans le tableau 69 et concernent les résultats quantifiés ou non :

Tableau 69 : Récapitulatif des principaux paramètres de la demande d'extraction de la base SISE-Eaux

Période	Du 1 ^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2020
Zone	France (métropole et DROM)
Usage des eaux analysées	Eau conditionnée Unité de distribution collective publique Adduction collective privée
AHA	Acide chloroacétique (AMCA) ; Acide dichloroacétique (ADCA) ; Acide trichloroacétique (ATCA) ; Acide bromoacétique (AMBA) ; Acide tribromoacétique (ATBA) ; Acide bromochloroacétique (AMCMBA) ; Acide chlorodibromoacétique (AMCDBA) ; Acide bromodichloroacétique (ADCMBBA) ; Acide dibromoacétique (ADBA).
Autres paramètres	Carbone organique total (COT) Chlore total/libre (CL2TOT, CL2LIB) Trialométhanés (THM) dont : <ul style="list-style-type: none"> • Chloroforme (CLF) • Bromoforme (BRF) • Dichlorobromométhane (DCLMBR) • Chlorodibromométhane (DBRMCL) Ion bromure (BRURE) Température (en °C), pH, Absorbance UV à 254 nm

Une vérification de la conformité des informations contenues dans chaque onglet mais aussi leur cohérence a d'abord été menée.

Une suppression des doublons au niveau des analyses et des prélèvements a ensuite été effectuée à plusieurs niveaux pour s'assurer de l'unicité d'observation :

- Pour chaque prélèvement (PLVCodenational), code d'analyse (ANAPParamCode) et résultat d'analyse (ANAPParamalphaRésultat)
- Pour chaque prélèvement (PLVCodenational) et code d'analyse (ANAPParamCode)

Plusieurs doublons ont été repérés à ce dernier niveau de recherche (jusqu'à huit observations dupliquées). Ce phénomène a été attribué à l'existence de plusieurs communes desservies par une même installation. Afin de tenir compte de ce dernier, la variable Pop_expo a été créée

en sommant les différents UDIPopulationPermanente correspondantes pour un prélèvement donné (4 052 observations supprimées). La présence d'observations appartenant à l'année 2012 dans l'onglet 2011, a généré 6 149 lignes supplémentaires. Enfin, les résultats de pH (terrain et labo) avaient eux aussi généré des doublons (266 observations supprimées).

Avant la mise en forme de la base, ce sont 10 467 observations qui ont été supprimées suite à son nettoyage. La base nettoyée comportait *in fine* 4 964 observations.

Lors de la demande d'extraction de la base de données SISE-Eaux, divers paramètres ont été demandés (COT, Chlore total/libre, THM, Ions bromure, température, pH, Absorbance UV à 254 nm). Ces paramètres n'ont finalement pas été exploités dans l'analyse, le manque de données disponibles pour les AHA ne permettant pas la réalisation de corrélations avec ces paramètres.

1 Annexe 3 : Synthèse des données disponibles sur la toxicocinétique des acides haloacétiques

AHA	Biodisponibilité <i>per os</i>	Distribution	Métabolisme	Excrétion	Demi-vie t _{1/2}
AMCA	Rat : 82 % (NRC, 2009)	Rat PO* : Plasma, foie, rein, intestin, testicules, poumons, rate, cœur (Berardi <i>et al.</i> , 1987; Kaphalia <i>et al.</i> , 1992) Rat SC** : Reins, foie vs autres tissus (plasma, cerveau, cœur)	Rat SC : deux voies de métabolisation, conjugaison au glutathion (avec formation de S-carboxyméthyl-L-cystéine puis acide thioacétique) et hydrolyse enzymatique (menant à la formation d'acide glycolique puis de CO ₂). Souris : Majoritairement hydrolyse enzymatique	Rat PO : 51-90% urinaire en 24h (Berardi <i>et al.</i> , 1987; Kaphalia <i>et al.</i> , 1992) Souris PO : 32-59,3 % urinaire (NRC 2009) Souris SC : 82-88% élimination urinaire (Yllner 1971)	Biphasique 1,5 à 17h (Hayes, Short, et Gibson 1973)
ADCA	Rat : 81 % (Schultz <i>et al.</i> , 1999) Homme : 27-100 % (Schultz et Shangraw 2006)	Rat/Homme : Faible liaison aux protéines plasmatiques (Schultz <i>et al.</i> , 1999; Stacpoole <i>et al.</i> , 1998)	Rat : Métabolisme par GSTZ1 (Tong, Board, et Anders 1998) aboutissant au glyoxylate puis à l'oxalate, CO ₂ et glycine (Stacpoole 1989) Métabolisme ralenti par l'inhibition de GSTZ1 (Anderson <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Urinaire majoritairement sous forme métabolisée (Tong, Board, et Anders 1998)	Rat : 2,4 – 3,0 h (Lukas <i>et al.</i> , 1980; Schultz <i>et al.</i> , 1999) Chiens : 20,8 h (Lukas <i>et al.</i> , 1980) Homme : 0,2 à 0,5 h (Lukas <i>et al.</i> , 1980; Schultz et Shangraw 2006)
ATCA	Rat : 116 % (Schultz <i>et al.</i> , 1999) Souris : 95 % (Chiu 2011)	Rat : Plasma, reins, GR, foie, peau, intestin grêle, côlon, muscles (Yu <i>et al.</i> , 2000) Rat : Équilibre entre les formes libres et liées aux protéines plasmatiques (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat / Homme : Métabolisme hépatique faible (élimination urinaire inchangée) liée à une déhalogénéation en ADCA puis suivi du métabolisme de l'ADCA (Larson et Bull 1992b)	Rat / souris : > 50% élimination urinaire majoritairement sous forme inchangée (CIRC, 2014)	Souris : 5,8 h (CIRC, 2014) Rat : 5,8-8,0 h (CIRC, 2014; Schultz <i>et al.</i> , 1999) Homme : 50 -151 h (Bader, Hrudey, et Froese 2004; Müller, Spassovski, et Henschler 1974).
AMBA	ND***	ND	Rat : un métabolite identifié : acétyl-S-(carboxyméthyl)-cystéine (Jones et Wells 1981)	Rat : acétyl-S-(carboxyméthyl)-cystéine retrouvé au niveau urinaire (Jones et Wells 1981)	ND
ADBA	Rat : 30 % (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Faible liaison aux protéines plasmatiques (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Métabolisme par GSTZ1 (Tong, Board, et Anders 1998) aboutissant à glyoxylate puis oxalate, CO ₂ et glycine	Rat : Urinaire majoritairement sous forme métabolisée (Tong, Board, et Anders 1998)	Rat : 0,7 h (Schultz <i>et al.</i> , 1999)

AHA	Biodisponibilité <i>per os</i>	Distribution	Métabolisme	Excrétion	Demi-vie $t_{1/2}$
			(Stacpoole 1989) – Ralenti par l'inhibition de GSTZ1 (Anderson <i>et al.</i> , 1999)		
ABCA	Rat : 47 % (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Faible liaison aux protéines plasmatiques (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Métabolisme par GSTZ1 (Tong, Board, et Anders 1998) aboutissant à glyoxylate puis oxalate, CO ₂ et glycine (Stacpoole 1989) – Ralenti par l'inhibition de GSTZ1 (Anderson <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Urinaire majoritairement sous forme métabolisée (Tong, Board, et Anders 1998)	Rat : 3,9 h (Schultz <i>et al.</i> , 1999)
ATBA	Rat : 62 % (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Faible liaison aux protéines plasmatiques (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	ND	ND	Rat : 0,6 – 0,8 h (Schultz <i>et al.</i> , 1999)
ABDCA	Rat : 96 % (Schultz <i>et al.</i> , 1999) Souris : >90 % (Xu, Stevens, et Bull 1995b)	Rat : Equilibre entre les formes libres et liées aux protéines plasmatiques (I. R. Schultz <i>et al.</i> , 1999) Homme : Forte liaison aux protéines plasmatiques (> Rat) (Lumpkin <i>et al.</i> , 2003; Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Métabolisme en ADCA puis suivi du métabolisme de l'ADCA (Xu, Stevens, et Bull 1995b)	Souris : Urinaire majoritairement sous forme métabolisé (Xu, Stevens, et Bull 1995b)	Rat : 1,9 h (Schultz <i>et al.</i> , 1999)
ADBCA	Rat : 100 % (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	Rat : Equilibre entre les formes libres et liées aux protéines plasmatiques (Schultz <i>et al.</i> , 1999)	ND	ND	Rat : 1,3 h (Schultz <i>et al.</i> , 1999)

2 *PO = Per os, **SC = sous-cutané, ***ND = non déterminé

Annexe 4 : Stratégie de recherche des études épidémiologiques sur la cancérogénicité des acides haloacétiques chez l'Homme

La base de données PubMed sans aucune limitation sur la langue, la date de publication ou la localisation géographique de l'étude a été interrogée. La recherche bibliographique a été menée pour les neuf AHA d'intérêt et pour tous les types de cancer sans distinction. Pour identifier les études les plus pertinentes pour répondre à l'objectif, la recherche s'est exclusivement centrée sur les études chez l'humain et sur les études s'intéressant à l'exposition aux AHA *via* l'eau de boisson. Les termes qui ont été saisis dans PubMed (dernière recherche conduite le 07/062022) sont décrits dans le tableau 70. La bibliographie des études sélectionnées a également été examinée.

Tableau 70 : Mots clés et équation de recherche saisis dans le moteur de recherche PubMed pour identifier les études épidémiologiques s'intéressant aux associations entre l'exposition aux AHA *via* l'eau de boisson et le risque de cancer.

Mots clés de la recherche		
AHA	Evènement de santé	Filtres
Haloacetic acids OR Monochloroacetic acid OR Dichloroacetic acid OR Trichloroacetic acid OR Monobromoacetic acid OR Dibromoacetic acid OR Tribromoacetic acid OR Bromochloroacetic acid OR Bromodichloroacetic acid OR Dibromochloroacetic acid	Cancer	Human Drinking water
Equation de la recherche		
[Haloacetic acids OR Monochloroacetic acid OR Dichloroacetic acid OR Trichloroacetic acid OR Monobromoacetic acid OR Dibromoacetic acid OR Tribromoacetic acid OR Bromochloroacetic acid OR Bromodichloroacetic acid OR Dibromochloroacetic acid] AND [drinking water] AND [cancer] AND (humans[Filter])		

Critères d'éligibilité des études et sélection

Les critères d'éligibilité des études ont été définis par les éléments clés du principe PECO (*Population, Exposure, Comparison group, Outcome* ou en français "population, exposition, groupe de comparaison, évènement-clé »), décrits dans le tableau 71.

Les études avec un design prospectif, cas-témoins, écologique ou transversal pouvaient être considérées dans cette revue de la littérature.

Tableau 71 : Critères d'éligibilité des études de la revue de la littérature

Population	Exposition	Compareurs	Résultat
<i>Population générale</i>	Exposition aux neuf AHA d'intérêt (mesure de l'exposition aux AHA individuels ou à la somme de certains des AHA d'intérêt). Estimation de l'exposition <i>via</i> l'eau de boisson.	Groupes de population non exposée aux AHA ou exposée à de niveaux plus faibles de AHA	Cancer sans distinction du type ou de l'organe. Identification des cas de cancer par surveillance passive (bases de données médico-administratives) et surveillance active (diagnostic clinique dans le cadre des suivis de cohorte)

La sélection des études a commencé par la lecture du titre des articles identifiés par l'équation de recherche. Lorsque les titres n'étaient pas spécifiques, la décision de sélectionner ou non les publications s'est faite sur la lecture de l'abstract.

Etudes sélectionnées

L'équation de recherche a identifié un total de 38 publications, parmi lesquelles, ont été exclues:

- sept études sur des méthodes analytiques ou sur des méthodes de mesure d'exposition,
- deux études sur les ATCA urinaires utilisés comme biomarqueurs,
- quatre études sur des expositions autres (trichloréthylène ou eau de piscine),
- deux études dont les évènements de santé étudiés concernaient les issues de grossesse ou le développement de l'enfant,
- sept études d'évaluation du risque de cancer (Chine, USA, Iran, etc.),
- sept études expérimentales (*in vivo* chez l'animal et *in vitro*),
- six revues de la littérature ou commentaires.

Trois études seulement répondaient aux critères d'éligibilité :

- Medgyesi *et al.*, 2022 - Drinking water disinfection byproducts, ingested nitrate, and risk of endometrial cancer in postmenopausal women (Medgyesi *et al.*, 2022);
- Jones *et al.*, 2017 - Ingested nitrate, disinfection by-products, and kidney cancer risk in older women (R. R. Jones *et al.*, 2017);
- Jones *et al.*, 2019 - Ingested nitrate, disinfection by-products, and risk of colon and rectal cancers in the Iowa Women's Health Study cohort (R. R. Jones *et al.*, 2019).

Après lecture des références bibliographiques de ces études, une quatrième étude a été sélectionnée :

- Inoue Choi *et al.*, 2015 - Nitrate and nitrite ingestion and risk of ovarian cancer among postmenopausal women in Iowa (Inoue-Choi *et al.*, 2015).

Annexe 5 : Tableaux de synthèse des études épidémiologiques portant sur les effets des acides haloacétiques sur la fertilité et le développement embryo-fœtal (OEHHA, 2022)

Table B1. Epidemiologic Studies of Haloacetic Acids and Fetal Growth (studies sorted by author)

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Hinckley et al. (2005)	LBW, IUGR	Arizona (24 zip codes) 1998-2003	Retrospective cohort	48,119 pregnant women; 3,760 IUGR and 859 LBW	HAA5 (total and individual)	HAA concentrations in 3 water facilities measured quarterly in 1998-2002, averaged over the 3rd trimester and assigned to zip code of residence listed in birth records.	<p><u>IUGR:</u></p> <p>DCA: ORs = 1.00 (ref), 1.15 (95% CI: 0.97-1.38) and 1.28 (95% CI: 1.08-1.51) for water concentrations of <8, 6-8, and ≥8 µg/L; OR = 1.05 (1.02-1.09) for each 1 µg/L increase</p> <p>TCA: ORs = 1.00 (ref), 1.00 (95% CI: 0.84-1.18), and 1.19 (95% CI: 1.01-1.41) for water concentrations of <4, 4-6, and ≥6 µg/L; OR = 1.04 (1.02-1.07) for each 1 µg/L increase</p> <p>Other: ORs for HAA5 and other individual HAA5 near 1.0</p> <p><u>Term LBW:</u></p> <p>DBA: ORs = 1.00 (ref), 1.01 (95% CI: 0.72-1.41), and 1.49 (95% CI: 1.09-2.04) for concentrations of <4, 4-5, and ≥5 µg/L. OR = 1.17 (95% CI: 1.03-1.32) for each 1 µg/L increase; highest ORs for exposures at weeks 33-36 of gestation</p> <p>HAA5: ORs near 1.25 but not statistically significant and OR for HAA5 as a continuous variable near 1.00</p>	Age, parity, education, race, ethnicity, smoking, and prenatal care	<ul style="list-style-type: none"> No personal interviews Data on birth outcomes and co-variables from birth records Only term births (≥37 weeks gestation) included in the analyses of LBW Increases in ORs are small Exposure period: 3rd trimester

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Hoffman et al. (2008a)	SGA	US (three study sites) 2000-2004	Prospective cohort	1,958 live births; 113 SGA	HAAs (total and individual)	Weekly or biweekly samples collected from a single representative location in the water distribution systems. System wide weekly average linked to personal interview data on residence and water intake.	<p><u>SGA:</u></p> <p>HAA5: ORs near 1.0</p> <p>Individual HAAs: ORs up to 1.4 in the higher categories but not statistically significant</p> <p><u>BW:</u></p> <p>HAA5: No clear association</p> <p>Individual HAAs: Birth weight losses up to 50-60 grams in the upper exposure categories but not statistically significant; some evidence of a monotonic dose-response pattern with decreasing birth weight for increasing levels of exposure but formal statistical tests for dose-response patterns not presented</p>	Age, race, ethnicity, education, income, employment, marital status, BMI, parity, and caffeine use	<ul style="list-style-type: none"> • Selection: few details provided • Possible major differences in sociodemographic characteristics seen across the 3 sites (see Hoffman et al., 2008b) • Some overlap between Savitz et al., 2006, Hoffman et al., 2008a, Hoffman et al., 2008b, and Horton et al., 2011 • No adjustments for smoking • Exposure period: each trimester
Horton et al. (2011)	SGA	US (two study sites) 2000-2004	Prospective cohort	31,008 births; 1,543 SGA	HAA5	Weekly samples collected from a single representative location in the water distribution systems during 2000-2004. Further details on exposure assessment provided in Savitz et al., 2006.	<p>Chlorinated site:</p> <p>HAA5: all ORs near 1.0</p> <p>Brominated site:</p> <p>HAA5: all ORs near 1.0</p>	Age, race, education, smoking, marital status, alcohol, and parity	<ul style="list-style-type: none"> • Data on outcomes and co-variables from birth records • Includes 2 of the 3 sites in Hoffman et al., 2008a and related publications • Exposure period: 3rd trimester • Only term births used in the SGA analysis • No personal interviews • Some overlap between Savitz et al., 2006, Hoffman et al., 2008a, Hoffman et al., 2008b, and Horton et al., 2011

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
(Rivera-Nunez and Wright, 2013)	SGA	Massachusetts (whole state) 1996-2004	Retrospective cohort	68,409 SGA	HAAs (total and individual)	Quarterly town averages linked to addresses.	<p><i>For 3rd trimester exposure:</i></p> <p><u>SGA:</u></p> <p>Many unadjusted ORs near 1.2-1.4 and statistically significant but are close to 1.0 and not statistically significant after adjustments, including adjustments for THM)</p> <p><u>BW:</u></p> <p>Decreased BW with higher HAA5, DCA and TCA levels but marked reduction in associations with statistical adjustments</p> <p><i>For 2nd trimester exposure:</i></p> <p>Similar results</p>	Source, disinfection, maternal age, race, education, marital status, payment method, and income (census tract)	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure period: 2nd and 3rd trimesters • Adjustments for "source" and "disinfection" are unclear
(Smith et al., 2016)	BW	Northern England (Bradford cohort) 2007-2010	Prospective cohort	12,453 women	HAAs (total and individual)	Routine water monitoring data linked to personal questionnaire information on water consumption, hot and cold beverage consumption, consumption of other fluids, filter use, and showering and bathing. This information was then used to develop exposure models for time weighted average water concentrations.	No clear associations; difference in mean BW = - 0.6 g (95% CI: -25.5-24.4) comparing HAA3 concentrations ≥ 38.83 to < 23.82 $\mu\text{g/L}$ (whole pregnancy average); similar results seen for individual trimester exposures	Caffeine intake, SES, education, glucose levels, ethnicity, smoking, parity, age, BMI, gestational age, and sex	<ul style="list-style-type: none"> • BWs obtained from clinical records • Mean HAA3 concentration = 34.5 $\mu\text{g/L}$ • In some analyses major changes in results are seen after statistical adjustments • The authors state that, "Only three HAAs had detectable data points to be modeled..." • Exposure period: whole pregnancy average and each trimester

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Levallois et al. (2012)	SGA	Quebec City, Canada 2006-2008	Case-control	571 cases and 1,925 controls	HAAs (total and individual)	Data from monthly sampling in 46 sites during 2006-2008 used to develop spatio-temporal models linked to personal questionnaire data on water consumption, filter use, boiling water, showering habits, and other factors.	<p><u>Total HAAs:</u></p> <p>OR = 1.4 (95% CI: 1.1-1.9) for >60 vs. <60 µg/L, p-trend = 0.03 although unclear trend in categorical analyses</p> <p><u>Individual HAAs:</u></p> <p>TCA: OR = 1.4 (95% CI: 1.0-1.8) for concentrations of >17.78 vs. <5.03 µg/L (p-trend = 0.01)</p> <p>DCA: ORs up to 1.2 but not statistically significant (p-trend = 0.11); higher ORs when intakes considered (OR = 1.4; 95% CI: 1.1-1.9 for intakes of >14.80 vs. <1.09 µg/day; p-trend = 0.01)</p>	Age, calendar week of the year of birth, education, income, BMI, parity, history of LBW, smoking, second hand tobacco smoke, coffee, alcohol, chronic disease, and preeclampsia	<ul style="list-style-type: none"> • Selection: cases and controls selected from birth records; controls randomly selected, matched to cases on period of birth • Exposure period: 3rd trimester • Possible interactions were seen with CYP2E1 SNPs although not statistically significant (Levallois et al., 2016) • No clear interaction with haloacetaldehydes or haloacetoneitriles (Ileka-Priouzeau et al., 2015) • Some evidence of interaction with CYP17A1 polymorphisms (Bonou et al., 2017)
(Porter et al., 2005)	IUGR	Maryland 1998-2002	Retrospective cohort	15,315 births; 1,114 IUGR	HAAs (total and individual)	Monthly HAA concentrations from 1997-2000 collected at 4 sampling points from a local water utility in the study county.	<p>HAA5 (3rd trimester exposure): ORs = 1.00 (ref), 1.29 (95% CI: 1.01-1.66), 1.41 (95% CI: 1.11-1.81), 1.15 (95% CI: 0.89-1.49), and 1.34 (95% CI: 1.04-1.71) for each quintile of exposure (cut-off points not given); ORs for other trimesters and for overall pregnancy average near 1.0</p> <p>TCA: somewhat similar results to HAA5</p> <p>Other HAAs: All ORs near 1.0</p>	Prenatal care, marital status, age, and smoking	<ul style="list-style-type: none"> • Outcome and co-variate data from birth certificates • Large seasonal variations seen in HAA concentrations • Exposure period: whole pregnancy average and each trimester

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Wright et al. (2004)	SGA	Massachusetts (109 towns) 1995-1998	Retrospective cohort	194,827 births; 17,359 SGA	HAAAs (total and individual)	Weekly to quarterly HAA monitoring data from 1995-1998. Town averages calculated and linked to subject residences.	All ORs near 1.0	Income, prenatal care, race, education, smoking, age, parity, and maternal medical history	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure period: 3rd trimester • Includes towns with populations of >10,000 people • Birth outcomes and co-variables from birth certificates • Gestational age based on clinician estimate • Residence based on maternal zip code
Zhou et al. (2012)	BW	Wuhan, China 2008-2009	Cross-sectional	398 women	HAA: urinary TCA	Urine collected near the time of hospital admission for delivery	Increasing quartiles of urinary TCA associated with decreased BW but results not statistically significant	Sex, age, maternal health, education, parity, BMI, income, smoking, second hand tobacco smoke, and alcohol	<ul style="list-style-type: none"> • Birth outcomes obtained from birth records • Recruitment strategy unclear • Unclear when urine sample was collected • Creatinine adjustment done • Exposure period: unclear

Table B2. Epidemiologic Studies of Haloacetic Acids and Other Reproductive Outcomes (studies sorted by outcome then author)

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Wright et al. (2017)	CM (cardiac)	Massachusetts (68 towns) 1999-2004	Case-control	904 CM (cardiac) cases and 9,040 controls	HAA5 (total and individual)	Quarterly water measurements and disinfection treatment information from 1999-2004 linked to town of residence and data on month of birth. Averaged concentrations for the 1st trimester used.	<p><u>Tetralogy of Fallot:</u> ORs = 1.00 (ref), 2.13 (95% CI: 0.53-8.65), 4.98 (95% CI: 1.02-24.35), 5.88 (95% CI: 1.06-32.57), and 6.51 (95% CI: 1.23-34.59) for HAA5 concentrations of ≤ 8.17, >8.17-19.33, >19.33-25.79, >25.79-33.97, >33.97-100.00 $\mu\text{g/L}$ of HAA5</p> <p>elevated ORs for TCA and DCA but not statistically significant ORs for MCA and DBA below 1.0.</p> <p><u>Other outcomes:</u> TCA and HAA5 have some ORs above 2.0 for conotruncal defects but not statistically significant and no clear dose-response patterns</p>	Water source and treatment, BW, income, prenatal care, maternal health and reproductive health risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • Selection: cases obtained from the state birth defects monitoring program; controls randomly selected from all live births in Massachusetts, matched to cases by week of conception • Information on co-variables obtained from birth records or census data (e.g., income) • Mean HAA5 level = 22.4 $\mu\text{g/L}$ (± 14.89 $\mu\text{g/L}$) • Exposure period: 1st trimester
Kaufman et al. (2017)	CM (cranio-facial)	Massachusetts (113 towns) 1999-2004	Case-control	366 CM (cranio-facial) cases and 3,660 controls	HAA5 (total and individual)	Quarterly water measurements and disinfection treatment information from 1999-2004 linked to town of residence and data on month of birth. Averaged concentrations for the 1st trimester used.	<p><u>Cleft palate:</u> OR of 3.94 (95% CI: 1.08-14.39) for HAA5 >34.20 vs. ≤ 7.38 $\mu\text{g/L}$ Similar results for TCA and DCA ORs decrease somewhat with additional adjustment for THMs</p> <p><u>Cleft lip:</u> ORs near 1.0</p> <p><u>Eye defects:</u> OR of 2.59 (95% CI: 0.74-9.14) for HAA5 >31.62 vs. ≤ 9.96 $\mu\text{g/L}$ Similar result for TCA U-shaped dose-response pattern</p> <p><u>Ear defects:</u> All ORs near or below 1.0</p>	Water source and treatment type, income (zip code), race, and prenatal care	<ul style="list-style-type: none"> • Selection: cases obtained from the state birth defects monitoring program; controls randomly selected from all live births in Massachusetts, matched to cases by week of conception • Information on co-variables obtained from birth records or census data • Mean HAA5 level = 22.44 $\mu\text{g/L}$ (± 15.02 $\mu\text{g/L}$) • Exposure period: 1st trimester

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Luben et al. (2008)	CM (hypospadias)	Arkansas 1998-2002	Case-control	320 cases and 614 controls	HAA5 (total and individual)	Publically available monitoring data for quarterly THM and HAA concentrations collected from 263 water utilities throughout the state. Questionnaire data on showering, bathing, water use available for a subset of subjects.	HAA5: Elevated ORs in the middle (OR = 2.43 (95% CI: 0.94-6.28) for concentrations of >0-20.5 µg/day vs. "no exposure") but not upper exposure categories Individual HAA5: no clear associations or dose-response patterns after adjustments ORs based on monitoring data (all subjects) near 1.0	BMI, race, BW, and plurality	<ul style="list-style-type: none"> Exposure period: 6-16 weeks of pregnancy Selection: cases ascertained from a reproductive health monitoring system for the state; controls randomly selected from Arkansas birth records Subset of subjects (n=40 cases, 242 controls) selected from the National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) Data on showering and bathing, hot beverages, and water consumption available on the NBDPS subjects Authors note that there were fewer cases than expected and note the possibility that some cases may have been diagnosed outside the state
Klotz and Pynch (1999)	CM (NTDs)	New Jersey 1993-1994	Case-control	62 cases and 114 controls	HAA5	Tap water samples collected beginning in the "11 th month of the 2 years of fieldwork"	Unadjusted PORs = 1.0 (ref), 0.9 (95% CI: 0.4-2.0), and 1.2 (95% CI: 0.5-2.6) for concentrations of <3, 3-<35, and ≥35 ppb	*Adjusting for maternal age, ethnicity, education, and onset of prenatal care did not alter ORs by ≥10%"	<ul style="list-style-type: none"> Selection: NTDs ascertained from the New Jersey Birth Defects Registry Co-variate data from subject interviews Exposure period: unclear, possibly 4 months after birth
MacLehose et al. (2008)	Other (time to pregnancy)	US (three sites) 2000-2004	Prospective cohort	236 women prior to pregnancy	HAA5 (total and individual)	Weekly or biweekly samples collected from a single representative location in the water distribution systems. System wide weekly average linked to personal questionnaire data on water intake and residence in "early gestation" (average of 9 th week of pregnancy).	Some ORs for cycle specific probability of conception are above 1.0 (indicating decreased time to pregnancy) No clear pattern of ORs below 1.0	Age, race, ethnicity, marital status, smoking, and BMI; employment, education, and other factors also assessed	<ul style="list-style-type: none"> Separate testing showed HAA concentrations were spatially uniform in all 3 water systems Differences seen across the 3 sites in terms of age, race/ethnicity, education, and income Exposure period: unclear, but probably the 9th week of pregnancy on average

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Savitz et al. (2006)	Pregnancy loss	US (three sites) 2000-2004	Prospective cohort	2,409 pregnant women; 258 pregnancy losses	HAAs (total)	Weekly or biweekly samples collected from a single representative location in the water distribution systems. System wide weekly average linked to personal interview data on water intake.	Some ORs for water concentrations or ingested amount above 1.0 but inconsistent dose-response patterns	Age, race, ethnicity, education, marital status, age at menarche, alcohol, and vitamin use	<ul style="list-style-type: none"> • Selection: subjects who were trying to become pregnant or were <12 weeks pregnant were recruited from prenatal care practices • Authors state that, "...THM and HAA concentrations were spatially uniform through the distribution system" • Pregnancy losses identified by self-report • Co-variate data from subject interviews • Differences seen across the 3 sites in race/ethnicity and education • Pregnancy loss not well defined • Some overlap between Savitz et al., 2006, Hoffman et al., 2008a, Hoffman et al., 2008b, and Horton et al., 2011 • Exposure period: weeks 3-8 of pregnancy
King et al. (2005)	Pregnancy loss (stillbirth)	Nova Scotia, Eastern Ontario, Canada 1999-2001	Case-control	112 cases and 398 controls	HAAs (total and individual)	Residential tap water samples collected from all subjects approximately 1 year after 4-5th month of pregnancy. THM measurements were linked to questionnaire data on water consumption, filter use, showering and other factors.	ORs = 1.00 (ref), 1.15 (95% CI: 0.59-2.23), 1.43 (95% CI: 0.77-2.66), and 1.60 (95% CI: 0.88-2.89) for brominated HAA water concentrations of 0, and three tertiles above 0 (cut-off points not given), although all decreased after adjustment for THMs; ORs for total HAA, DCA, and TCA near 1.0 or with Λ -shaped dose-response patterns	Age, province, income, occupation, smoking, and THMs (in some analyses)	<ul style="list-style-type: none"> • Selection: stillbirths and controls (randomly selected) identified through a population-based perinatal database • HAA and THM levels highly correlated (R = 0.81) • Note adjustments for THMs • Exposure period: unclear

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Hoffman et al. (2008b)	Preterm	US (three study sites) 2000-2004	Prospective cohort	2,039 pregnant women; 185 preterm	HAAs (total and individual)	Weekly or biweekly water samples collected from a single representative location in the water distribution systems. System wide weekly average linked to personal interview data on residence and water intake.	All ORs near or below 1.0 for 2nd trimester exposures; authors reported that results were similar for 1st trimester exposures although actual results not provided	Age, race, ethnicity, education, income, employment, marital status, BMI, parity, and caffeine use	<ul style="list-style-type: none"> • Selection: subjects recruited from prenatal clinics, advertisements, and targeted mailings • Differences seen across the 3 sites in terms of age, race/ethnicity, education, and income • Exposure period: 1st and 2nd trimester • Some overlap between Savitz et al., 2006, Hoffman et al., 2008a, Hoffman et al., 2008b, and Horton et al., 2011
Horton et al. (2011)	Preterm	US (two study sites) 2000-2004	Prospective cohort	31,008 births; 1,543 SGA and 2,075 preterm	HAA5	Weekly samples collected from a single representative location in the water distribution systems during 2000-2004. Further details on exposure assessment provided in Savitz et al., 2006.	Chlorinated site: HAA5: all ORs near 1.0 Brominated site: HAA5: all ORs near 1.0	Age, race, education, smoking, marital status, alcohol, and parity	<ul style="list-style-type: none"> • Data on outcomes and covariates from birth records • Includes 2 of the 3 sites in Hoffman et al., 2008a and related publications • Exposure period: 2nd trimester • No personal interviews • Some overlap between Savitz et al., 2006, Hoffman et al., 2008a, Hoffman et al., 2008b, and Horton et al., 2011
(Rivera-Nunez and Wright, 2013)	Preterm	Massachusetts (whole state) 1996-2004	Retro-spective cohort	37,136 preterm births	HAAs (total and individual)	Quarterly town averages linked to addresses.	<i>For 2nd trimester exposures:</i> Many unadjusted ORs near 1.2-1.4 and statistically significant but are close to 1.0 and not statistically significant after adjustments, including adjustments for THM) <i>For 1st trimester exposures:</i> Similar results	Source, disinfection, maternal age, race, education, marital status, payment method, and income (census tract)	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure period: 1st and 2nd trimester • Adjustments for "source" and "disinfection" are unclear

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes
Wright et al. (2004)	Preterm	Massachusetts (109 towns) 1995-1998	Retro-spective cohort	194,827 births; 11,580 preterm	HAAs (total and individual)	Weekly to quarterly HAA monitoring data from 1995-1998. Town averages calculated and linked to subject residences.	All ORs near 1.0	Income, prenatal care, race, education, smoking, age, parity, and maternal medical history	<ul style="list-style-type: none"> • Exposure period: 3rd trimester • Includes towns with populations of >10,000 people • Birth outcomes and co-variables from birth certificates • Gestational age based on clinician estimate • Residence based on maternal zip code
(Luben et al., 2007)	Sperm quality	US (three sites) years unknown	Prospective cohort	228 presumed fertile males	HAAs (total and individual)	Weekly or biweekly samples collected from a single representative location in the water distribution systems. System wide weekly average concentrations linked to telephone interview data on residences and water intake.	<p>Clear associations not seen for the main indicators of sperm concentration or morphology ORs similar when using 10-, 30-, and 90-day lag periods</p> <p>Slight positive association seen for percent abnormal cytoplasmic drop and HAA9 concentrations</p>	Age, abstinence, and education; also assessed smoking, alcohol, illness, race, and other factors	<ul style="list-style-type: none"> • Male partners of women in the 2000-2004 Savitz et al., 2005 study • Co-variate data from subject interviews • Differences in ethnicity, education, income, and alcohol use seen across the three sites
Xie et al. (2011)	Sperm quality	Wuhan, China 2008	Cross-sectional	418 men	HAA: urinary TCA	Urinary TCA collected at the time of semen collection. Questionnaire information on tap water use, bathing, showering also collected.	Clear associations not seen with sperm concentration, count, motility, morphology or other parameters	Age, abstinence, and smoking	<ul style="list-style-type: none"> • Recruited from sub fertile couples seeking care for infertility • Creatinine adjusted ($\mu\text{g TCA/g creatinine}$) • Personal interviews
Zeng et al. (2014a)	Sperm quality	Wuhan, China 2011-2012	Cross-sectional	2,009 men	HAA: urinary TCA	Urine collection at the time of semen collection.	<p><u>Sperm concentration, motility, count, or sperm motion parameters:</u></p> <p>Some increased ORs or statistically significant regression coefficients but no clear dose-response patterns Percent abnormal head = -2.04 (95% CI: -3.08 to -0.99) comparing urine TCA >10.96 to $\leq 6.01 \mu\text{g/L}$</p>	Urine creatinine, age, education, abstinence, income, and smoking	<ul style="list-style-type: none"> • Men presenting to medical center "to seek semen analysis" • Men with occupational exposures excluded • Single spot morning urine sample • Questionnaire on water intake, bathing, showering, and swimming

Author, year	Outcome	Location, years	Design	Subjects	Chemical	Exposure assessment	Results	Adjustments	Notes															
Zeng et al. (2016)	Sperm quality	Wuhan, China 2011-2012	Cross-sectional	337 men	HAA: urinary TCA	Urine collection appears to have been at the time of semen collection. Blood THMs also measured.	<p>ORs for sperm concentration <20 million/ml</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>THM</th> <th>TCA</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Low</td> <td>Low</td> <td>1.00 (ref)</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td>Low</td> <td>2.97 (0.81-10.87)</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>High</td> <td>3.59 (0.96-13.42)</td> </tr> <tr> <td>High</td> <td>High</td> <td>6.35 (1.83-22.06)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Somewhat similar findings though less strong for individual THMs; Somewhat similar findings for sperm count <40 million/ml; No statistically significant interactions between THMs and TCA</p>	THM	TCA	OR (95% CI)	Low	Low	1.00 (ref)	High	Low	2.97 (0.81-10.87)	Low	High	3.59 (0.96-13.42)	High	High	6.35 (1.83-22.06)	Age, BMI, smoking, alcohol, income, and abstinence	<ul style="list-style-type: none"> Includes subjects in Zeng et al. 2014a and Zeng et al. 2013 (fertility clinic) Men with occupational exposures excluded Questionnaire on water intake, bathing, showering, and swimming High and low THM and TCA concentrations based on medians
THM	TCA	OR (95% CI)																						
Low	Low	1.00 (ref)																						
High	Low	2.97 (0.81-10.87)																						
Low	High	3.59 (0.96-13.42)																						
High	High	6.35 (1.83-22.06)																						

Annexe 6 : Impacts de l'exposition aux acides haloacétiques présents dans l'eau destinée à la consommation humaine sur la fertilité humaine et le développement embryo-fœtal – Etudes épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022

Les bases de données bibliographiques internationales ont été utilisées (PubMed, ProQuest, Direct Sciences, Google Scholar). Les articles pris en compte ont été identifiés à partir de requêtes associant les mots-clés suivants : [« drinking water » OR « tap water »] and [« haloacetic acid » OR « monochloroacetic acid » OR « dichloroacetic acid » OR « trichloroacetic acid » OR « monobromoacetic acid » OR « dibromoacetic acid » OR « tribromoacetic acid » OR « bromochloroacetic acid » OR « bromodichloroacetic acid » OR « dibromochloroacetic acid »] AND [« epidemiol* »] AND [« pregnancy » OR « birth » OR « fertility » OR « reprotox* »] ; le filtre « human » a également été ajouté. Ces critères ont permis de cibler 35 articles. Une première sélection sur titre, puis une analyse de contenu, ont permis d'obtenir les éléments présentés ci-après.

Tableau 72 : Impacts de l'exposition aux acides haloacétiques présents dans l'eau destinée à la consommation humaine sur la fertilité humaine – Etude épidémiologique publiée entre 2018 et 2022

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
ENQUETES DE COHORTE							
ZHANG <i>et al.</i> (2021) Chine	Cohorte Recrutement de 299 hommes dans un centre pour la reproduction humaine à Wuhan en 2012	Recueil de données sociodémographiques, activités professionnelle, antécédents médicaux, mode de vie et consommation usuelle d'eau Prélèvements des urines et du sperme le jour du recrutement	<i>Pas de données précises sur la concentration en SPD dans l'eau consommée par les hommes inclus dans l'étude</i>	ATCA urinaire considéré comme biomarqueur d'exposition aux SPD totaux Recueil urinaire lors consultation clinique Focus sur trois paramètres biologiques urinaires du stress oxydant : 8-OHdG (8-hydroxy-2-deoxyguanosine), HNE-MA (4-hydroxy-2-nonenal-mercaptopuric acid) et 8-isoPGF2 2α (8-iso-prostaglandin F2α)	Médianes urinaires : ATCA = 4,86 µg.g ⁻¹ creat HNE-MA = 74,27 mg.g ⁻¹ 8-isoPGF2a = 5,83 mg.g ⁻¹ 8-OHdG = 4,68 mg.g ⁻¹ Pour les spermatozoïdes : Concentration = 50,28 millions par mL Motilité = 43,64% Nombre = 154,05 millions	ATCA urinaire positivement associé aux 8-OHdG et 8-isoPGF2 2α (relation dose-réponse) (p<0.001) Relation inverse significative entre d'une part le 8-isoPGF2 2α et lanumération spermatique, et d'autre part, entre le 8-isoPGF2 2α et mobilité spermatique (p<0.05) Effet significatif indirect du 8-isoPGF2 2α dans l'association entre l'ATCA urinaire et la diminution de la numération spermatique (mise en évidence par analyse de médiation) L'analyse de médiation causale est une méthode statistique permettant d'étudier les mécanismes définissant les relations entre trois entités, la première étant une cause, la deuxième une variable de réponse et la troisième un ensemble de variables intermédiaires, aussi appelés médiateurs. Son objectif est de décomposer et quantifier l'effet total d'une cause T sur une variable de réponse Y en un effet direct et un effet indirect à travers le(s)médiateur(s) Mi.	-

Tableau 73 : Impacts de l'exposition aux acides haloacétiques présents dans l'eau destinée à la consommation humaine sur le développement embryo-fœtal dans l'espèce humaine - Etudes épidémiologiques publiées entre 2018 et 2022

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
ENQUETES TRANSVERSALES							
Mashau <i>et al.</i> (2019) Afrique du Sud	Transversale 198 femmes enceintes (FE), vues en consultation entre 24 et 36 semaines de grossesse (= sous-échantillon d'une cohorte prospective de 1167 FE ciblant l'impact des SPD sur les issues de grossesse) Age moyen = 27 ans (18 ; 40) Questionnaire standardisé, en face-à-face, pour recueil de données sociodémographiques, déroulé de la grossesse, antécédents médicaux, exposition SPD domestique et utilisation eau du robinet (nombre et taille de verres par jour, bain/douche)	Recrutement continu entre 2017 et 2018 en maternité Exclusion si <18 ans, ne résidant pas à Gauteng (Afrique du Sud), ne comprenant pas l'anglais ou dialectes locaux	Pas de données (origines, traitement, SPD ...) sur l'eau consommée Consommation de l'eau du robinet par 98,99% des FE Volume ingéré = 1,43 L par jour (extrêmes = 0,2 ; 2,8)	ATCA urinaire = outil d'estimation du niveau d'exposition aux SPD (en particulier AHA) Issues de grossesse considérées ; naissance prématurée, retard de développement pour l'âge gestationnel, et faible poids de naissance	Médiane ATCA dans l'urine du matin à T3 (entre 24 et 36 semaines) = 2,20 µg.g ⁻¹ créat = 201 µg.L ⁻¹	Pas d'association statistiquement significative entre l'ATCA urinaire et la naissance prématurée, hypotrophie foetale, et faible poids à la naissance (OR augmenté, mais non significatif) Pas d'association entre l'ATCA urinaire et le volume d'eau ingérée : corrélation de Spearman rho=-0,0242 – p=0,7355	
ENQUETES CAS-TEMOINS							
RIVERA-NUNEZ <i>et al.</i> (2018) Massachusetts (Etats-Unis)	Cas-témoins 10 témoins pour chacun des 2460 cas enregistrés (selon ICD-9 ou ICD-10) entre 1997 et 2004 / dans 138 villes du Massachusetts		Estimation de l'exposition des FE au 2 ^{ème} trimestre de grossesse, en s'appuyant sur les concentrations en ATCA, ADCA, AMBA et AHA5 dans l'eau distribuée, provenant du contrôle systématique effectué par le <i>Massachusetts Department of Environmental Protection</i>	Mortalité néonatale Mortinaissance	Données individuelles estimées non mentionnées dans la publication Niveaux de concentrations moyens (et concentrations maximales) sur la période 1998-2004 pour les cas et les témoins : DPB9 = 61,4 µg.L ⁻¹ (224 µg.L ⁻¹) THM4 = 39,8 µg.L ⁻¹ (196 µg.L ⁻¹) AHA5 = 21,6 µg.L ⁻¹ (126,1 µg.L ⁻¹) ATCA = 11, µg.L ⁻¹ (95,9 µg.L ⁻¹) ADCA = 9,4 µg.L ⁻¹ (40,9 µg.L ⁻¹) AMCA = 1,1 µg.L ⁻¹ (73,4 µg.L ⁻¹) AMBA = 0 µg.L ⁻¹ (12,5 µg.L ⁻¹) ADBA = 0,2 µg.L ⁻¹ (25,6 µg.L ⁻¹)	Après ajustement sur les facteurs de risque connus → associations positives entre la mortalité néonatale liée à la prématurité et les concentrations en ATCA : - si [ATCA] compris entre >2,8 et 9,9 µg.L ⁻¹ : adjOR = 5,30 (IC95% = [1,44 ; 19,39]) - si [ATCA] compris entre 9,9 et 16,4 µg.L ⁻¹ : adjOR = 4,0 (IC95% = [1,01 ; 16,43]) - si [ATCA] compris entre 16,4 et 95,9 µg.L ⁻¹ : adjOR = 4,80 (IC95%=[1,12 ; 20,58])	

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
WEYER <i>et al.</i> (2018) Registres des MC de sept états des Etats-Unis (Arkansas, Georgia, Iowa, Massachusetts, New York, Caroline du Nord, Texas)	Etude Cas-Témoins constituée à partir de la <i>National Birth Defects Prevention Study</i> 680 cas, 1826 témoins Recueil des données par entretien téléphonique avec les mères sur la période d'étude considérée (1997-2011) – Identification des cas à partir des registres de malformations congénitales constitués au niveau des centres participant à l'étude NBDPS et des témoins par tirage au sort sur zones associées aux différents registres. Taux de participations des cas = 71% et des témoins = 64% Données recueillies par enquêteur lors entretien téléphonique : antécédents familiaux de MC, caractéristiques socio-démographiques, professions, paramètres du suivi de grossesse, nutrition, mode de vie, lieu de résidence et consommation d'eau (module spécifique) dans les trois mois précédant la conception	Cas = présence d'une ou plusieurs MCOF structurelles majeures identifiées à partir du programme de surveillance des malformations de l'étude NDBPS, observées chez les naissances vivantes, les enfants mort-nés (mortinaissance) ou interruptions volontaires de grossesse Témoins = naissances vivantes sans diagnostic d'anomalie congénitale majeure, sélectionnées au hasard à partir des certificats de naissance dans les maternités des zones de couverture de surveillance correspondantes pour chaque site NBDPS. Exclusion si diabète gestationnel de la mère	Données recueillies : traitement individuel à domicile (filtration, type de filtres, et fréquence de changement des filtres), type d'eau consommée par les mères (eau du réseau ou de puits), consommation quotidienne d'eau du robinet et d'eau embouteillée (eau froide + eau chaude, et autres utilisations quotidiennes de l'eau (lavage de vaisselle, de linge – douche/bain – natation) – Distinction entre eau consommée à domicile et sur le lieu de travail – Changement des pratiques lié à la grossesse Exposition estimée par géocodage, en se basant sur l'adresse de résidence de la mère et les concentrations en THM et AHA mesurées dans le réseau de distribution de l'eau des habitations des mères Hypothèse de l'étude : eau de puit et eau embouteillée ne sont pas traitées, et donc ne contribuent pas à l'exposition aux SPD	Malformations congénitales (fentes orofaciales (FOF) - fentes palatines (FP)) Covariables considérées : - pour la mère : âge, niveau éducationnel, ethnique, nombre de grossesses, IMC, état de résidence, tabagisme, consommation d'alcool, d'acide folique, durée moyenne d'une douche - pour l'enfant : genre, âge gestationnel (>37, 37-45), antécédents familiaux de FP, grossesse unipare/multipare.	Construction d'un algorithme permettant d'estimer les concentrations en THM et AHA5 présents dans l'eau distribuée au domicile et sur le lieu professionnel ou écoles de chaque mère de l'Etude NBDPS, et donc l'exposition individuelle de chaque mère au cours du mois précédant la conception et des trois premiers mois de grossesse (soit sur 120 jours) (<i>valeurs calculées non indiquées dans la publication</i>)	Pas d'association entre les expositions THM calculées (THM totaux ou pris individuellement) et les malformations orofaciales (OR non significatifs) Pas d'association entre les expositions AHA5 calculées et les malformations orofaciales totales (OR non significatifs) Associations significatives inverses entre les expositions calculées pour l'eau consommée pour : - AMCA (concentrations inférieures à la moitié de la dose maximale tolérée dans l'eau (ou MCL = Maximum Contaminant Level) (soit 35 µg.L ⁻¹) et les FP (OR = 0,5 [IC95%=0,3 ; 0,9]) ; - AMBA (concentrations détectées dans l'eau – pas de MCL) et d'une part « toutes les fentes orofaciales » (OR=0.7 [IC95% = 0,5 ; 0,9]) et d'autre part les FP (OR=0.3 [IC95% = 0,1 ; 0,6]) ; - ADDBA (concentrations détectées dans l'eau – pas de MCL) et d'une part les « fentes isolées orofaciales » (OR = 0,7 [IC95% = 0,5 ; 0,9]) et d'autre part les FP (OR = 0,5 [IC95% = 0,2 ; 0,9]) ;	Période critique pour la formation des fentes palatines = trois premiers mois de grossesse Mois pré-conception considéré dans la période d'étude ainsi que les trois premiers mois de grossesse, soit 120 jours de consommation hydrique prise en compte Approche méthodologique rigoureuse, permettant une meilleure classification des sujets avec prise en compte uniquement des mères consommant l'eau du réseau, mais reconstruction des matrices de d'exposition / consommation d'eau basée sur la mémoire des mères et pour un nombre limité de mères

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
						Pas de lien entre ces relations inverses et l'utilisation de système de filtration pour l'eau.	A noter : résultats en contradiction avec ceux de Kaufman <i>et al.</i> (2018) sur le seul registre de l'Etat du Massachusetts
Kaufman <i>et al.</i> (2018) Massachusetts – Etats-Unis	Etude cas-témoins prenant en compte toutes les MCCF enregistrées dans 113 villes de plus de 500 habitants sur la période 1999-2004 (registre) 366 cas (MCCF) 3660 témoins, soit 10 pour 1 cas, avec tirage au sort parmi les naissances dans le Massachusetts + appariement sur la semaine de conception et lieu de résidence de la mère lors du 1 ^{er} trimestre de grossesse	Inclusion = enfants nés vivant entre 22 et 44 semaines de gestation, pesant plus de 350 grammes, et présentant une ou plusieurs MCCF	Utilisation des concentrations en THM4 et AHA5 mesurées dans l'eau du réseau des communes de résidence des mères lors du premier trimestre de grossesse (pas d'adresse exacte de leur lieu de résidence), pour construire un score individuel d'exposition aux SPD (THM – AHA), lors du 1 ^{er} trimestre, pour chaque cas et pour chaque témoin Recueil de données sur l'origine de l'eau distribuée (souterraine – superficielle) et le traitement appliqué (chloration – chloramination)	Cinq MCCF (MCCF) (fente labiale avec ou sans fente palatine, fente palatine sans fente labiale, fente labiale et/ou fente palatine, anomalies oculaires et anomalies auriculaires) Covariables considérées : - pour l'enfant : genre - pour la mère : âge, prise de poids pendant la grossesse, ethnique, niveau éducationnel, statut marital, tabagisme, parité, nombre de grossesses menées à terme, type de soins et mode de financement des soins liés à la grossesse, revenus moyens dans la zone de résidence, pathologies pendant la grossesse,	Concentrations médianes et intervalles interquartiles ($\mu\text{g.L}^{-1}$) : SPD9 (69,1 ; 41,9 - 91,1) THM4 (43,7 ; 28,4-76,2) Chloroforme (35,4 ; 15,7-50,2) THMBr (6,4 ; 4,6 – 9,4) BDCM (6,0 ; 4,3 – 8,0) DBCM (0,5 ; 0,0-1,2) AHA5 (22,9 ; 11,1 – 31,5) ATCA (11,3 ; 4,8 – 16,4) ADCA (10,7 ; 5,0 – 14,0)) AMCA : non indiqué ADBCA : non indiqué ABCA : non indiqué	Association significative entre fente palatine sans fente labiale et concentrations dans l'eau en : AHA5 / [26,34 ; 34,20 $\mu\text{g.L}^{-1}$] → aOR = 3,92 (1,07 ; 14,32) ; AHA5 / [34,20 ; 94,62 $\mu\text{g.L}^{-1}$] → aOR = 3,94 (1,08 ; 14,39) ; ATCA [16,42 ; 67,69] : → aOR = 3,56 (1,42 ; 8,90) ; ADCA [14,01 ; 38,89] : → aOR = 2,54 (1,06 ; 6,05) Remarque : Modèles ajustés sur le type d'eau, l'origine et le type de traitement, niveau de revenus du lieu d'étude, niveau éducationnel de la mère, type de soins et mode de financements des soins liés à la grossesse, induction	Résultats à considérer avec circonspection au vu de la conclusion des auteurs : "some of our results are due to chance given the large number of odds ratios that were generated in our study, the similarities with some toxicological studies and patterns in associations that we detected across chemically similar DBPs seem noteworthy"

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
				antécédents familiaux de MCCC		du travail, complications lors du travail et de la délivrance, état de santé global de la mère (score tenant compte d'un diabète I/II ou gestationnel, d'une hypertension artérielle chronique ou gravidique, de pathologies cardiovasculaires, d'éclampsie, oligo- /hydramnios), nombre de visites prénatales, âge maternel, parité, concentration en THM4 dans l'eau consommée	
Kaufman <i>et al.</i> (2020) Massachusetts – Etats-Unis	Etude cas-témoins, prenant en compte toutes les MCMS enregistrées dans 78 villes de plus de 500 habitants du Massachusetts sur la période 1999-2004 (registre) 182 cas avec 187 MCMS 1870 témoins, soit 10 pour 1 cas, avec tirage au sort parmi les naissances dans le Massachusetts + appariement sur la semaine de conception et lieu de résidence de la mère lors du 1 ^{er} trimestre de grossesse	Naissances vivantes après 22 à 44 semaines d'aménorrhée et enfants pesant plus de 350 gr	Utilisation des concentrations en THM4 et AHA5 mesurées dans l'eau du réseau des communes de résidence des mères lors du 1 ^{er} trimestre de grossesse (pas d'adresse exacte de leur lieu de résidence), pour construire un score individuel d'exposition aux SPD (THM – AHA), lors du 1 ^{er} trimestre, pour chaque cas et pour chaque témoin Recueil de données sur l'origine de l'eau distribuée (souterraine –	MCMS (1 ^{ère} étude) = réduction des membres supérieurs ou inférieurs, hernie diaphragmatique, malformations groupées de la paroi abdominale gastroschisis ou omphalocèle (ICM-9) Covariables considérées : - pour l'enfant : genre - pour la mère : âge, prise de poids pendant la grossesse, ethnique,	Concentrations médianes et intervalles interquartiles (en µg.L ⁻¹) : SPD9 (69,5 ; 44,0 – 93,2) THM4 (44,1 ; 29,1– 61,3) Chloroforme (35,8 ; 18,5 – 51,5) THMBr (6,4 ; 4,6 – 9,7) BDCM (6,0 ; 4,3 – 8,2) DBCM (0,5 ; 0,0 – 1,3) AHA5 (22,6 ; 12,0 – 31,3) ATCA (11,1 ; 5,6 – 16,1) ADCA (10,6 ; 5,1 – 14,1))	OR augmentés (mais non significatifs) entre MCMS et concentrations dans l'eau en SPD9 (= THM4 + AHA5) → aOR compris entre 1,90 et 2,70 (à titre d'exemple, pour Q5 d'exposition : aOR = 2,11 – IC95% = [0,79 ; 5,65]) Pas d'association significative entre MCMS et AHA5, ni pour ATCA et ADCA (aOR proche de 1) Remarque : modèles ajustés sur l'âge de la mère, le niveau éducationnel maternel, son statut marital,	1 ^{ère} étude ciblant MCMS et AHA + ajustement de l'effet des AHA sur les autres SPD Commentaires mettant en doute l'intérêt des THM et AHA comme proxy pour estimer l'exposition hydrique aux SPD d'origine hydrique les plus toxiques

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
			superficielle) et le traitement appliqué (chloration – chloramination)	niveau éducationnel, statut marital, tabagisme, parité, nombre de grossesses menées à terme, type de soins et mode de financement des soins liés à la grossesse, revenus moyens dans la zone de résidence, pathologies pendant la grossesse, antécédents familiaux de MCCF + THM4 ou AHA5	AMCA : non indiqué ADBCA : non indiqué ABCA : non indiqué	le mode de financement des soins liés à la grossesse, le niveau de revenus moyens dans la zone de résidence, origine de l'eau et le type de traitement, et la concentration en THM9 (ou AHA5) dans l'eau	
ENQUETES DE COHORTE							
VILLANUEV A <i>et al.</i> (2018) Espagne (Asturias, Guipuscoa, Sabadell, Valencia) [INMA Project – 2003-08]	Cohorte couples mère-enfant A T0, n = 2616 : Asturias = 494 Gipuzkoa = 638 Sabadell = 657 Valencia = 827 A T0 + 1 an, n = 2365 : Asturias = 475 Guipuscoa = 599 Sabadell = 583 Valencia = 708 A T0 + 4-5 ans, n = 2028 : Asturias = 453 Guipuscoa = 505 Sabadell = 514 Valencia = 556	Recrutement FE à T1 et suivi jusqu'à accouchement Age > 16 ans Grossesse non procréation médicalement assistée (PMA) Grossesse unique	Utilisation des données du contrôle sanitaire + analyse de prélèvements spécifiques faits au robinet dans la zone d'étude. Eau chlorée / non filtrée Prélèvements couvrant la période de conception (pas de prélèvement individuel) Calcul de l'exposition globale aux THM (quatre régions) et à neuf AHA (seulement pour Gipuzkoa) → 264 mesures sur 26 échantillons entre 2007 et 2011 → modélisation pour estimer la	DN évalué à un an par le test de <i>Bayley Scales of Infant Development</i> avec échelle du score mental et du score psychomoteur), et à 4-5 ans par le test <i>Mc Carthy Scales of Children 's Abilities</i> (score pour échelle verbale, performance manuelle, mémoire, et fonctions motrices) Covariables considérées : - pour la mère : âge, taille, poids avant grossesse, niveau éducationnel, statut	Concentrations médianes : THM = 30,3 µg.L ⁻¹ Chloroforme = 9,4 µg.L ⁻¹ THM bromés = 11,6 µg.L ⁻¹ AHA9 = 10,5 µg.L ⁻¹ ADCA = 2,7 µg.L ⁻¹ ATCA = 3,1 µg.L ⁻¹ Corrélation entre concentrations en THM et AHA /// avec corrélation maxi entre chloroforme et ATCA (r = 0,85) Exposition aux THMA <i>via</i> bain et douche comparable dans les quatre régions Variation importante du pourcentage de mères consommant l'eau du robinet à	DN à 4-5 ans + THM : score = -0,54 (IC95% = -1,03 ; -0,05) DN à 4-5 ans + THM bromés : score = -0,64 (IC95% = -1,16 ; -0,12) DN (score mental) à 1 an + ADCA = association positive : +1,78 (0,12 ; 3,45) / effet plus marqué chez filles que garçons (p = 0,07) DN à 4-5 ans (score mental) + ADCA = pas d'association DN à 1 an (score mental) + ATCA = pas d'association positive	1ère étude entre exposition de la mère pendant la grossesse à THM + AHA et DN de l'enfant mais à interpréter avec prudence Conclusion des auteurs : « <i>chance cannot be ruled out</i> »

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
			<p>concentration en AHA9 dans l'eau au moment de la conception de la grossesse</p> <p>- Prise en compte des habitudes individuelles de douche, bain et consommation de l'eau du robinet pour calculer un indicateur global d'exposition</p>	<p>marital, parité, pays de naissance (Europe ou autre), tabagisme et alcool pendant la grossesse, prise de poids pendant grossesse, CSP, quotient intellectuel (WAIS-III tests), utilisation de Javel pendant la grossesse</p> <p>- pour le père : poids</p>	<p>domicile pendant leur grossesse : de 24% (Guipuscoa) à 87% (Sabadell) – m=62%</p>	<p>DN à 4-5 ans + ADCA = pas d'association</p>	
<p>WANG <i>et al.</i> (2019)</p> <p>Chine</p>	<p>Cohorte prospective mère-enfant XGDBP</p> <p>1760 femmes enceintes</p> <p>Questionnaire en face-à-face</p>	<p>Recrutement à S14 - Age compris entre 18 et 40 ans – grossesse unique – absence de pathologies endocriniennes (diabète, thyroïde) ou psychiatriques, présence dans la zone d'étude jusqu'à l'accouchement → 1876 FE</p> <p>Exclusion des femmes ayant avortements spontanés ou provoqués, enfants mort-nés à stade peu avancé de la grossesse → 1706 FE</p>	<p>Eau provenant d'une ressource superficielle (Han River) + traitement de coagulation-sédimentation-filtration et chloration</p> <p>Analyses mensuelles des THM et AHA de l'eau distribuée → 192 échantillons analysés entre mars 2015 et juin 2016</p> <p>Données qualitatives et quantitatives sur l'eau consommée dans la semaine précédant le prélèvement biologique (eau filtrée ou non, bouillie ou non) + natation + intervalle de temps avec dernier bain/douche</p>	<p>Prélèvements sanguins et urinaires en « début (<14S) », « milieu (14-27S) » et « fin (>27S) » de grossesse</p> <p>Sang (n = 4304) + urines (n = 4165) pour dosages des THM4 et AHA2 (ADCA – ATCA)</p> <p>Co-variables prises en compte : âge, taille, statut marital, niveau éducationnel, revenus, zones géographiques de résidence, eau consommée, antécédents obstétricaux, habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool), prise d'acide</p>	<p>Lien entre AHA dans eau du robinet, biomarqueur et mode de vie de FE</p> <p>Utilisation de l'eau du robinet pour différents usages par plus de 84% FE</p> <p>Concentrations médianes dans eau de distribution sur 2015-16 : Chloroforme = 4,2 (4,3) µg.L⁻¹ BDCM = 1,7 µg.L⁻¹ Br-THMs = 2,9 µg.L⁻¹ THM totaux = 7,1 (7,4) µg.L⁻¹</p> <p>ADCA = 3,4 (3,5) µg.L⁻¹ ATCA = 8,2 (10,1) µg.L⁻¹</p> <p>Effet « saison » +++ / variation entre les mois</p> <p>Concentrations moyennes (géométriques) dans sang (trois prélèvements) : TCM (chloroforme) = 10,1 ng.L⁻¹ BDCM = 0,81 ng.L⁻¹ Br-THMs = 3,9 ng.L⁻¹ THM totaux = 17,1 ng.L⁻¹</p>	<p><u>Association positive entre</u> : TCMsg + BDCMsg avec le revenu, ADCA urinaire avec âge ATCA avec utilisation de l'eau du robinet + consommation, niveau éducationnel</p> <p><u>Association inverse entre</u> : BDCMsg avec consommation végétarienne Br-THM avec intervalle de temps du dernier bain/douche BDCM avec intervalle de temps du dernier bain/douche</p> <p>ADCA : concentrations plus faible dans les prélèvements de l'après-midi que ceux du matin</p>	<p>Conclusion : « Concentrations en THM sanguins et AHA urinaires varient fortement lors de la grossesse, et elles sont affectées par un effet saisonnier, période du jour du prélèvement (M/AM), sociodémographiques, utilisation récente d'eau et régime alimentaire »</p>

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
				folique pendant la grossesse.	ADCA = 7,2 µg.L ⁻¹ (4,2 ; 9,8) ATCA = 1,6 µg.L ⁻¹ (0,96 ; 2,6)	Variation des concentrations sanguines et urinaires au fil de la grossesse liée aux variations des SPD dans l'eau distribuée en fonction de la saison et des utilisations quotidiennes de l'eau par les FE + hypothèse sur rôle du cytochrome P450 qui modifierait le métabolisme et élimination des SPD selon l'avancée de la grossesse	
YANG <i>et al.</i> (2019) Chine	Cohorte prospective mère-enfant XGDBP 1747 femmes enceintes recrutées à T3, entre octobre 2012 et décembre 2013 à Xiaogan Questionnaire en face-à-face avec enquêteur lors du recrutement	Inclusion si présence depuis un an sur la zone d'étude, âge > 18 ans, grossesse unique, naissance vivant → 1306 FE	Cf Wang <i>et al.</i> (2019) Consommation de l'eau du robinet par 60,3% des FE	Prélèvement urines unique le jour de l'admission pour accouchement Sang (n = 498) pour génotypage sur polymorphisme CYP2E1 (rs915906), rs2031920 et rs3813867) et GSTZ1 (rs7975). Modèle régression multivarié Ajustement sur créatinine urinaire, âge maternel, indice de masse corporelle avant grossesse, gain pondéral pendant grossesse, parité (primi- vs multi-), genre de l'enfant, ville (Xiaogan vs Wuhan), tabagisme passif,	Relation entre ATCA urinaire pris comme biomarqueur d'exposition aux SPD pendant la grossesse et impacts sur les issues de grossesse (poids, taille nouveau-né et index pondéral) (modèle avec ajustement)	ATCA urinaire associé avec la diminution du poids à la naissance entre Q1 et Q4 = -93,19 g (IC95% : -155,52 ; -30,86) (p=0,003), et index pondéral pour Q2 (-0,006 kg.m³), Q3 (0,07 kg.m³ et Q4 (0,07 kg.m³) (p = 0,004) Pas de relation entre ATCA urinaire et taille à la naissance, et âge gestationnel Analyse d'interaction : → Relation entre ATCA + polymorphisme CYP2E1 (rs 3813867) et poids à la naissance (p=0.07) / âge gestationnel (p=0.02) → Relation entre ATCA urinaire + polymorphisme GSTZ1 (rs7975) et taille à la naissance (p=0.007) / et index pondéral (p=0.02) /	Conclusion : « Exposition prénatale au SPD négativement associée au poids à la naissance et à l'indice pondéral, et à la génétique maternelle (les polymorphismes CYP2E1 et GSTZ1 pourraient modifier les associations détectées) »

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
				niveau éducationnel, revenus du foyer		et âge gestationnel (p=0.02) Hypothèse : différence entre études européennes (ne mettant pas en évidence de relation entre exposition aux SPD et impacts sur issues de grossesse) et chinoises liées à métabolisation différente des SPD / polymorphisme CYT	
Sun <i>et al.</i> (2020)	Cohorte prospective mère- enfant XGDBP 1660 femmes enceintes	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	Cf Wang <i>et al.</i> (2019) Consommation de l'eau du robinet par plus de 83% des FE	Issues de grossesse considérées : naissance prématurée, retard de développement pour l'âge gestationnel, et faible poids de naissance	Médianes : ADCA / eau = 3,4 (3,5) µg.L ⁻¹ ATCA / eau = 8,2 (10,1) µg.L ⁻¹ ADCA/UR/T1 = 8,44 µg.g ⁻¹ creat ADCA/UR/T2= 8,03 µg.g ⁻¹ creat ADCA/UR/T3= 9,27 µg.g ⁻¹ creat ATCA/UR/T1 = 2,28 µg.g ⁻¹ creat ADCA/UR/T2= 1,92 µg.g ⁻¹ creat ADCA/UR/T3= 2,14 µg.g ⁻¹ creat Incidence dans la cohorte : - retard de développement pour l'âge gestationnel : 3.8% (n=63) - petit poids à la naissance : 2% (n=34) - naissance prématurée : 3.6% (n=59)	Analyse avec modèle de régression multiple= (quadratic mixed-effects models (Sanchez et al, 2011) Pas d'association statistiquement significative entre d'une part, ADCA ou ATCA urinaire à T1, T2 ou T3, et d'autre part, naissance prématurée, SGA, et faible poids de naissance (OR faiblement augmenté (<2), mais non significatif)	
Liu <i>et al.</i> (2020) Chine	Cohorte prospective mère- enfant XGDBP 1748 femmes enceintes	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	Prélèvements sanguins et urinaires en « début », « milieu » et « fin » de grossesse Focus sur trois paramètres biologiques urinaires du stress oxydant : 8-	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	- Variations des marqueurs de stress oxydant en fonction des trois périodes de la grossesse - Après ajustement sur âge, niveau éducationnel, revenus, nombre de grossesse, sexe de l'enfant, BMI, nombre de semaines	

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
				OHdG (8-hydroxy-2-deoxyguanosine), HNE-MA (4-hydroxy-2-nonenal-mercapturic acid) et α -isoPGF2 (8-iso-prostaglandin F2 α)		depuis la conception, période de la journée pour le prélèvement urinaire, mise en évidence : - association entre les marqueurs de stress oxydant et ADCA - association entre les marqueurs de stress oxydant et ATCA + mise en évidence d'une relation dose-réponse (analyse faite que sur FE ayant créatine urinaire normale)	
Liu <i>et al.</i> (2021) Chine	Cohorte prospective mère-enfant XGDBP 438 femmes enceintes	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	Cf Wang <i>et al.</i> (2019) Concentrations médianes dans eau de distribution : TCM (chloroforme) = 4,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ THM totaux = 7,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ADCA = 3,5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ATCA = 10,1 $\mu\text{g.L}^{-1}$	Cf Wang <i>et al.</i> (2019) + Liu <i>et al.</i> (2020) Test adapté NBNA = <i>Neonatal behavioral neurological assessment</i> → réalisé au 3 ^{ème} jour de l'enfant / pour évaluation comportement (passif – actif), réflexes primaires, bilan général (test réalisé par deux pédiatres ne connaissant pas le niveau d'exposition de la mère aux SPD)	Détection de ATCA et ADCA dans > 83% des urines de la mère : ADCA ($\mu\text{g.g}^{-1}$ creat) : T1 = 8,5 (5,4 ; 14,9) T2 = 8,0 (5,6 ; 11,1) T3 = 8,9 (6,8 ; 12,6) ATCA ($\mu\text{g.g}^{-1}$ creat) : T1 = 2,3 (1,0 ; 4,9) T2 = 1,9 (1,3 ; 3,1) T3 = 2,1 (1,5 ; 3,0)	Après ajustement sur âge maternel, niveau éducationnel, revenus, sexe de l'enfant, BMI, tabagisme, conso alcool, acide folique pendant la grossesse, mode de délivrance, mise en évidence d'une association entre score NBNA et ATCA / T3 (p=0,053) / effet plus marqué chez garçons → mécanisme non connu / non associé au stress oxydant /// hypothèse des auteurs : action des SPD sur thyroïde et neurones différentiation durant la grossesse OU atteintes des cellules de Leydig, réduisant la production de testostérone et ensuite le neurodéveloppement masculin Après ajustement sur âge maternel, niveau éducationnel, revenus, sexe de l'enfant, BMI,	

Référence Pays Année	Enquête Population Nombre de sujets Recueil des données	Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets	Eau consommée	Paramètres biologiques et cliniques étudiés	Résultats		Commentaires
					Dosage AHA (eau + prélèvements biologiques)	Effets sur la santé humaine	
						tabagisme, conso alcool, acide folique pendant la grossesse, mode de délivrance, pas d'association entre les « marqueurs de stress oxydant et ADCA – Idem pour ATCA	
Liu <i>et al.</i> (2021) Chine	Cohorte prospective mère-enfant XGDBP (Xiaogan Disinfection By-Products birth cohort) 1516 femmes enceintes	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	Mesures de la circonférence abdominale, de la circonférence de la tête, du diamètre bipariétal, et de la longueur du fémur pour le fœtus au cours des échographies du 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre de grossesse + estimation du poids foetal	Cf Wang <i>et al.</i> (2019)	Association significative entre concentrations sanguines élevées en THM4, Br-THM, TBM lors de la grossesse et circonférence abdominale foetal plus faible Pas d'association entre les AHA urinaires et les paramètres fœtaux considérés	Association plus marquée pour les mesures effectuées lors du 1 ^{er} trimestre de grossesse considéré comme une fenêtre de vulnérabilité foetale A noter des concentrations en AHA urinaires faibles (ATCA = 1,6 µg.L ⁻¹) et surtout inférieurs à celles observées dans les études de Mashau <i>et al.</i> (2018 - 2019), Save- Soderbergh <i>et al.</i> (2020), Sun <i>et al.</i> (2020), Smith <i>et al.</i> (2013)

Liu <i>et al.</i> (2020) - ADCA ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ creat urinaire)	Percent changes (95% CI) in OS biomarker concentrations associated with blood THMs and urinary HAAs based on linear mixed models.		
	The models were adjusted for age, education level, income, gravidity, infant sex, gestational BMI, time in weeks since conception, and sampling time of day		
<u>Conc SPD</u>	<u>8-OHdG</u>	<u>HNE-MA</u>	<u>8-iso-PGF2 α</u>
T1 (< 6.81)	ref	ref	ref
T2 (6.81–10.99)	31.8 (25.4, 38.4)	28.7 (13.4, 46.1)	20.1 (10.4, 30.6)
T3 (> 10.99)	91.0 (81.7, 100.8)	99.9 (76.0, 127.1)	99.9 (76.0, 127.1)
P for trend	<0.001	<0.001	<0.001
Continuous (Ln-transformed values)	43.3 (39.5, 47.2)	46.5 (36.8, 56.9)	34.3 (28.4, 40.5)

Liu <i>et al.</i> (2020) - ATCA ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ creat urinaire)	Percent changes (95% CI) in OS biomarker concentrations associated with blood THMs and urinary HAAs based on linear mixed models.		
	The models were adjusted for age, education level, income, gravidity, infant sex, gestational BMI, time in weeks since conception, and sampling time of day		
<u>Conc SPD</u>	<u>8-OHdG</u>	<u>HNE-MA</u>	<u>8-iso-PGF2 α</u>
T1 (< 1.60)	ref	ref	ref
T2 (1.60–2.79)	21.6 (15.5, 27.9)	51.5 (33.5, 71.9)	21.1 (11.3, 31.7)
T3 (> 2.79)	65.7 (57.3, 74.6)	97.9 (74.0, 125.3)	56.5 (43.6, 70.4)
P for trend	<0.001	<0.001	<0.001
Continuous (Ln-transformed values)	35.8 (32.2, 39.5)	48.9 (39.4, 59.1)	33.2 (27.5, 39.2)

Annexe 7 : Proposition de VTR cancérogène par voie orale pour l'ABCA

1. Choix de l'effet critique et de l'hypothèse de construction

Chez l'Homme, quatre études épidémiologiques ont été jugées pertinentes par le GT (§ 6.2.1). Ce sont des études historico-prospectives menées sur les données d'une seule et même cohorte, la Iowa Women's Health Study (IWHS). Les données de la IWHS ont été chaînées au registre du cancer de l'état de l'Iowa. L'analyse des données fait apparaître une absence de lien entre THM et cancer du côlon mais un lien entre l'ABCA et le cancer du côlon (mais pas avec le cancer du rectum) statistiquement significatif au quartile le plus élevé (+ test de tendance $p = 0,03$) pour des niveaux d'exposition moyens variant de $< 0,1$ à $1,89 \mu\text{g.L}^{-1}$ (maximum $10,4 \mu\text{g.L}^{-1}$). La forte corrélation entre l'ABCA et les THM (évaluée à 82% coef Spearman ; Inoue Choi *et al.*, 2015) et l'absence de connaissance fine de l'exposition individuelle molécule par molécule engendrent d'une part de possibles biais de confusion avec les THM et d'autre part, une forte erreur non différentielle sur le calcul des hazard ratios (qui sont donc sous-estimés), qui ne permettent pas le calcul d'une VTR à partir de ces études épidémiologiques.

Chez l'animal, le NTP a produit une étude de cancérogénèse de deux ans de bonne qualité chez le rat et la souris et plusieurs types de tumeurs ont été mis en évidence (NTP, 2009) :

- une augmentation de l'incidence des adénomes coliques est observée chez les rats, statistiquement significative uniquement chez les femelles à la plus forte dose (1000 mg.L^{-1}). Il n'a pas été observé de tumeurs malignes du côlon. Cet effet n'a pas été retenu comme effet critique ;
- une augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes pancréatiques, ainsi que des mésothéliomes a été observée chez les rats mâles à la dose d'exposition intermédiaire (500 mg.L^{-1}). L'évolution non-monotone observée pour ces effets a conduit à ne pas les retenir comme effets critiques ;
- les fibroadénomes mammaires observés chez le rat femelle n'ont également pas été retenus. En effet, la tendance significative observée concerne uniquement les fibroadénomes mammaires multiples. Lorsque l'on considère uniquement les fibroadénomes, aucune différence significative n'est observée, et aucun effet significatif sur les carcinomes mammaires n'est relevé. En outre, il n'est pas établi qu'un fibroadénome mammaire soit précurseur d'un carcinome mammaire.
- une augmentation significative et dose-dépendante de l'incidence des hépatoblastomes et des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les souris mâles. Ces effets ont été retenus comme effet critique par le GT ERS EDCH et le CES VSR.

Le corpus de données disponibles concernant la mutagénèse et la cancérogénèse suggère fortement que l'ABCA est un cancérogène sans seuil de dose.

L'ABCA s'est montré mutagène pour la souche Salmonella Typhimurium TA100 en absence et en présence d'activation métabolique. Un test SOS-umuC sur S. Typhimurium TA1535/pSK1002 est également positif avec et sans activation métabolique et des cassures de l'ADN sont observées dans un test des comètes réalisé sur des cellules ovariennes de hamster chinois. Par ailleurs, deux études mettent en évidence la formation d'adduit à l'ADN, *in vivo* chez la souris B6C3F1 exposée à l'ABCA. Le CIRC (2013) indique que le mécanisme

d'action de la molécule induisant des néoplasmes n'est pas encore connu mais que la cancérogénicité de l'ABCA peut impliquer un mécanisme génotoxique (Austin *et al.*, 1996 ; Parrish *et al.*, 1996 ; Plewa *et al.*, 2010)). Par ailleurs, le document du NTP (2009) rapporte que le métabolisme des acides dihaloacétiques passe principalement chez les rongeurs, comme chez l'Homme (James *et al.* 1998 ; Tong *et al.*, 1998), par un processus catalysé par la GSTZ1 qui produit du glyoxylate, lui-même mutagène (Sayato *et al.*, 1987). Un mécanisme par réduction de l'activité de la GSTZ1, qui intervient également dans la voie de dégradation de la tyrosine, pourrait également être impliquée, les acides dihaloacétiques étant des substrats "suicides" ce qui pourrait provoquer *in fine* l'accumulation de molécules électrophiles, comme le maléylacétoacétate et la maléylacétone (Dad *et al.*, 2018), capables réagir avec des structures nucléophiles. Le CIRC considère que ces données mécanistiques permettent d'apporter un argument supplémentaire à la pertinence pour l'Homme des données sur le cancer observé chez les animaux de laboratoire (CIRC, 2013). Sur la base de ces informations, le CIRC a classé l'ABCA dans le groupe 2B (CIRC, 2013).

Les experts du GT ERS EDCH et du CES VSR retiennent les tumeurs hépatiques (carcinomes et hépatoblastomes) comme effet critique et considèrent ces effets comme des effets sans seuil. Après examen des données toxicologiques disponibles, le GT ERS EDCH a considéré que la VTR sans seuil établie à partir de cet effet critique aboutissait à la VGS EDCH la plus protectrice pour le consommateur.

2. Recueil et analyse des valeurs toxicologiques de référence existantes

Le tableau 75 présente l'unique VTR sans seuil existante de l'ABCA pour une exposition chronique par voie orale proposée par l'OEHHA (OEHHA, 2010).

Les données sur les souris B6C3F1 mâles et femelles du rapport du NTP (2009) sont prises en compte pour l'évaluation de la relation dose-réponse, en particulier les données relatives à l'incidence combinée de tumeurs hépatiques (adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les femelles, adénomes et carcinomes hépatocellulaires ainsi que les hépatoblastomes chez les mâles). Le calcul des incidences a été effectué à partir du nombre d'animaux vivant dans chaque groupe à la date de la première apparition de l'effet considéré. L'OEHHA a estimé la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la dose liée à un risque en excès de 5 % de développer une tumeur (BMD₀₅L₉₀). Le modèle d'ajustement aux données retenu était un modèle multi-étapes construit avec le logiciel BMDS (BMDS v2.6.0.1). Des Cancer slope factor (CSF) ont été estimés à partir des données chez les souris B6C3F1 mâles d'une part et femelles d'autre part (Tableau 74). Un ajustement allométrique est effectué après modélisation.

Tableau 74 : CSF issus de deux études toxicologiques (NTP, 2009) relatives à l'ABCA chez les souris mâles et femelles B6C3F1 (OEHHA, 2010)

Sexe /Espèce	Type de tumeurs	Poids corporel (kg)	CSF animal ((mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹)	CSF équivalent chez l'Homme ((mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹)
Souris B6C3F1 mâles	Adénomes, carcinomes hépatocellulaires, ou hépatoblastomes	0,0483	0,0893	0,55
Souris B6C3F1 Femelles	Adénomes ou carcinomes hépatocellulaires	0,05256	0,325	2,0

La moyenne géométrique des CSF retrouvés pour chaque sexe a ensuite été calculée. *In fine*, le CSF de $1,0 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ issu des études du NTP (2009) est proposée par l'OEHHA (Tableau 75).

Tableau 75 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABCA

Organisme		OEHHA
Année		2010
VR	Nom	<i>Cancer slope factor (CSF)</i>
	Valeur	$1,0 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$ (moyenne géométrique issue des CSF obtenus chez les souris mâles et femelles après ajustement allométrique)
Effet critique		Incidences combinées de tumeurs (adénomes et carcinomes hépatocellulaires, hépatoblastomes chez les souris mâles, adénomes et carcinomes hépatocellulaires chez les souris femelle)
Étude clé	Référence	NTP (2009)
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles et femelles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		BMD _{05L90} mâles et femelles*
Ajustement temporel		-
Ajustement allométrique		Réalisé en considérant un poids de 70 kg chez l'Homme et 0,0483 kg chez les souris mâles et 0,0526 kg pour les souris femelles
Construction		Modèle multi-étape (LMS) BMDS v. 2.6.0.1

* valeurs des BMDL non indiquées dans le document de l'OEHHA

La VTR de l'OEHHA ne répond pas aux critères de construction habituels, selon la méthodologie recommandée par l'Anses (*rapport en cours de finalisation*). En effet, afin d'obtenir une qualité d'ajustement suffisante lors de la modélisation BMD des données concernant les tumeurs hépatiques chez les souris femelles, les deux groupes de doses supérieures ont été retirés de l'analyse. Ce choix amène à une modélisation sur deux points uniquement : le groupe témoin et la plus faible dose testée. Ceci ne suit pas les recommandations élaborées par l'Anses, cette pratique n'est pas recommandée par les autres organismes OMS/EFSA sauf à justifier ce choix de manière argumentée (ce qui n'est pas le cas dans le document de l'OEHHA). De plus, le guide de l'Anses recommande de sélectionner des VTR pour lesquelles le document de l'organisme doit décrire de manière transparente et détaillée les sources des données et la méthode d'élaboration de la VTR. Le document de l'OEHHA ne renseigne pas le détail des modélisations effectuées et aucune justification n'est apportée sur le choix de suppression des deux plus fortes doses chez les souris femelles.

Ainsi, les experts du GT ERS EDCH et du CES VSR ne retiennent pas la VTR de l'OEHHA et proposent la construction d'une VTR cancérogène uniquement sur la base des données observées chez les souris mâles dans l'étude du NTP (2009) jugées de bonne qualité.

3. Calcul de la VTR sans seuil par voie orale

3.1. Choix du point de départ

L'étude retenue est celle du NTP (2009) qui montre notamment une augmentation significative et dose dépendante de l'incidence des tumeurs de la sphère hépatique (carcinomes et hépatoblastomes) chez les souris mâles (Tableau 76).

Dans son rapport de 2017, l'EFSA précise la manière d'appliquer l'approche BMD et recommande notamment l'utilisation de la "moyenne des modèles" (model averaging) comme méthode privilégiée pour calculer l'intervalle de confiance de la BMD (EFSA, 2017). Le guide de l'EFSA a récemment été revu afin de s'aligner sur les recommandations du document FAO/OMS IPCS-EHC240 (OMS, 2020, EFSA, 2022). Le principal changement par rapport au guide de 2017 concerne le passage d'une approche fréquentiste à une approche bayésienne pour estimer la BMD et calculer son intervalle crédible³⁴, la "moyenne des modèles" étant à nouveau recommandée comme méthode privilégiée. Dans le cas de données dichotomiques, un seuil de réponse à 10% (BMR extra-risk) est préconisé. Par ailleurs, il est précisé que les données concernant la dose la plus élevée peuvent être exclues uniquement lorsqu'elles sont clairement influencées par un autre type d'effet ou de mode d'action. En absence d'indication d'un autre mode d'action associé pouvant expliquer l'effet d'intérêt, les données ne doivent pas être exclues, sauf si une justification détaillée est fournie.

Les calculs de modélisation de la relation dose-réponse ont été réalisés à l'aide du logiciel BayesianBMD (version 0.0.0.9057) disponible sur le site de l'EFSA en considérant une BMR de 10% (extra-risk). Les incidences des néoplasmes sont ajustées en fonction de la mortalité intercurrente à l'aide de la méthode Poly-3 décrite par Bailer et Portier et utilisée par le NTP, dans le calcul du taux ajusté, pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai (Bailer et Portier, 1988).

Le tableau 77 indique de façon synthétique la BMD et l'intervalle de crédibilité à 90 % (BMDL-BMDU) du "model averaging" obtenus pour chaque effet retenu en utilisant une méthode d'échantillonnage de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) par "Bridge sampling". Les résultats complets sont présentés en section 4.

Les critères de validations récemment proposés (BMD > au dixième de la plus faible dose d'exposition ; BMD/BMDL < 20 ; BMDU/BMDL < 50) sont tous respectés.

Les experts du GT ERS EDCH et du CES VSR retiennent l'approche par "model averaging" de l'EFSA, plus proche des recommandations actuelles concernant la modélisation de la relation dose-réponse, et une BMD_{10L90} de 3,83 mg.kg⁻¹.j⁻¹, pour les incidences combinées des carcinomes hépatiques et des hépatoblastomes observées chez les souris mâles, comme point de départ de l'extrapolation linéaire aux faibles doses.

³⁴ En statistique bayésienne, on parle d'intervalle de crédibilité et non d'incertitude.

Tableau 76 : Tumeurs hépatiques observées après exposition à l'ABCA chez les souris B6C3F1 mâles (NTP, 2009)

Dose mg. kg ⁻¹ j ⁻¹	Carcinomes hépatiques souris ♂				Hépatoblastomes souris ♂				Carcinomes hépatiques + hépatoblastomes souris ♂			
	0	25	50	90	0	25	50	90	0	25	50	90
Incidence totale	19/50 (38%)	25/50 (50%)	36/50 (72%)	45/50 (90%)	4/50 (8%)	11/50 (22%)	28/50 (56%)	34/50 (68%)	21/50 (42%)	32/50 (64%)	43/50 (86%)	49/50 (98%)
Taux ajusté ^a	39,6%	52,5%	76,9%	92,7%	8,8%	23,8%	61,3%	73,7%	43,8%	66,3%	90,7%	98,0%
1 ^{er} jour d'apparition	328	486	469	397	621	609	602	505	328	486	469	397
test Poly-3 ^b	p<0,0 01	p=0,1 43	p<0,0 01	p<0,0 01	p<0,0 01	p=0,0 47	p<0,0 01	p<0,0 01	p<0,0 01	p=0,0 19	p<0,0 01	p<0,0 01

^a Estimation de l'incidence après ajustement pour la mortalité intercurrente

^b la valeur p située sous le contrôle est associée au test de tendance, la valeur p située sous les groupes exposés correspondant aux comparaisons entre le contrôle et le groupe exposé.

Tableau 77 : BMD et intervalle de crédibilité (BMD10L90-BMDU (en mg kg-1 j-1) obtenus après modélisation des données liées à l'exposition à l'ABCA

Carcinomes hépatiques souris ♂			Hépatoblastomes souris ♂			Carcinomes hépatiques + hépatoblastomes souris ♂		
BMD ₁₀ L ₉₀	BMD ₁₀	BMDU	BMD ₁₀ L ₉₀	BMD ₁₀	BMDU	BMD ₁₀ L ₉₀	BMD ₁₀	BMDU
6,65	17,11	32,98	7,985	16,30	26,16	3,83	12,48	22,80

^a Model averaging avec un échantillonnage par Bridge sampling : 3 chaînes de 3000 itérations dont 1000 en warmup (BayesianBMD version 0.0.0.9057)

3.2. Ajustement allométrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante³⁵ :

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids homme}} \right)^{1/4}$$

La moyenne des poids hebdomadaires des souris mâles (48,3 g) a été utilisée (les doses testées ayant été établies selon la même procédure à partir de la consommation hebdomadaire en eau de boisson). Pour l'Homme le poids utilisé pour le calcul est de 70 kg.

Soit une $\text{BMD}_{10}\text{L}_{90 \text{ HED}} = 3,83 \times (0,0483/70)^{1/4} = \mathbf{0,62 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}}$

3.3. Proposition de VTR et niveau de confiance

Après extrapolation linéaire aux faibles doses, la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA est un ERU de $\mathbf{0,16 \text{ (mg.kg}^{-1} \text{ j}^{-1})^{-1}}$. Le tableau 78 reprend les éléments de construction de cette VTR.

Les concentrations pour des niveaux de risque de 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} sont respectivement de 610, 61 et 6,1 $\text{ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Le niveau de confiance global **moyen-fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données : **moyen**

Les données de toxicité chronique de l'ABCA reposent sur une étude de grande qualité (NTP, 2009). Celle-ci reste pour l'instant unique mais tous les acides haloacétiques bromés pour lesquels des études de cancérogénicité sont disponibles (ADBA, ABDCA) et qui sont impliqués dans la même voie métabolique que l'ABCA, ont également induit des augmentations significatives de l'incidence de cancers sur plusieurs sites, à la fois chez le rat et la souris. La voie d'exposition (*via* l'eau de boisson) et la durée de l'étude (105 semaines) sont totalement adaptées à la construction d'une VTR au long court par voie orale.

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **moyen**

L'effet critique retenu est l'apparition de carcinomes hépatiques et d'hépatoblastomes chez les souris mâles. Des hépatocarcinomes sont également observés dans une moindre mesure chez la souris femelle. Ces tumeurs sont retrouvées pour d'autres acides haloacétiques bromés. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas précisément connu, il pourrait être de

³⁵ Cette équation est issue des recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006).

nature génotoxique en raison d'effets mutagène et clastogène observés lors d'essais impliquant l'ABCA ou ses métabolites attendus.

- Niveau de confiance de l'étude clé : **fort**

L'outil ToxRTool classe l'étude clé en catégorie 1. Des animaux non transgéniques de souches couramment retenues et des deux sexes ont été utilisés en nombre suffisant (n = 50) pour chaque groupe. Les animaux, de poids corporel initial identique, ont été répartis de manière aléatoire dans les groupes d'exposition. La pureté et la stabilité chimiques du produit testé ont été caractérisées à l'aide d'une méthode d'analyse adaptée et de manière répétée au cours de l'essai. Des témoins négatifs sont utilisés au cours de l'essai et des témoins historiques sont fournis. La voie d'exposition et la durée de l'essai sont adaptées. Les animaux ont été traités de la même manière d'un groupe à l'autre et ont fait l'objet d'une surveillance continue. Tous les animaux ont été observés deux fois par jour. Les résultats cliniques ont été enregistrés à des intervalles de quatre semaines à partir de la 5^{ème} semaine. Les poids corporels ont été enregistrés au départ, et la consommation d'eau et les poids corporels ont été régulièrement enregistrés. Tous les organes principaux et les lésions macroscopiques ont fait l'objet d'une évaluation histologique et les résultats ont été vérifiés de façon indépendante. Les analyses statistiques ont été réalisées de façon appropriée. Un taux ajusté est rapporté afin de tenir compte de la mortalité intercurrente et est calculée selon une méthode reconnue.

- Niveau de confiance dans le choix du PoD : **fort**

Les calculs de BMDL ont été réalisés à l'aide du logiciel Bayesian BMD (version 0.0.0.9052) de l'EFSA en respectant les recommandations actuelles concernant la modélisation de la relation dose-réponse. Les données expérimentales sont correctement ajustées, la convergence est obtenue pour l'ensembles des huit modèles testés. Le point de départ de l'extrapolation vers les faibles doses est la BMDL issue du "modèle moyenné" obtenu par "bridge sampling" pour un BMR de 10% et un intervalle de crédibilité de 90%. En l'absence de modèle PBPK, l'ajustement allométrique a été réalisé avec les formules habituellement utilisées.

Tableau 78 : Synthèse de la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA

Organisme		Anses
Année		2023
VR	Nom	ERU
	Valeur	0,16 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹ Pour un risque de : 10 ⁻⁴ : 610 ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹ 10 ⁻⁵ : 61 ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹ 10 ⁻⁶ : 6,1 ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Effet critique		Incidences combinées de tumeurs hépatiques (Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes)
Étude clé	Référence	NTP (2009)
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		BMD _{10L90} = 3,83 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement temporel		-

Ajustement allométrique	BMD _{10L90 HED} = 0,62 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Construction	Extrapolation linéaire à l'origine à partir de la BMD _{10L90 HED}
Niveau de confiance	Moyen-fort

4. Modélisation des données

- Carcinomes hépatiques souris mâles

A. Description des données

Le critère d'évaluation à analyser est l'incidence des carcinomes hépatiques chez les souris mâles (NTP 2009). Les incidences des néoplasmes sont ajustées en fonction de la mortalité intercurrente à l'aide de la méthode Poly-3, utilisée par le NTP, dans le calcul du taux ajusté, pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai.

Données utilisées pour l'analyse :

Dose	Incidence	Nb Animaux
0	19	48
25	25	48
50	36	47
90	45	49

B. Logiciel utilisé

Les résultats sont obtenus à l'aide de l'outil web de l'EFSA Bayesian BMD (version 0.0.0.9057), qui utilise le package R [BMABMDR] pour les calculs. La BMR est fixée à 10% (extra risk).

C. Résultats

La « méthode d'échantillonnage » est définie sur Bridge Sampling (3 chaînes, 3000 itérations, 1000 en rodage). L'intervalle de crédibilité est de 90%. Les priors par défaut (non informatifs) sont utilisés.

Qualité de l'ajustement

Le modèle le mieux ajusté s'adapte suffisamment bien (facteur de Bayes est de $9,87 \cdot 10^{-2}$).

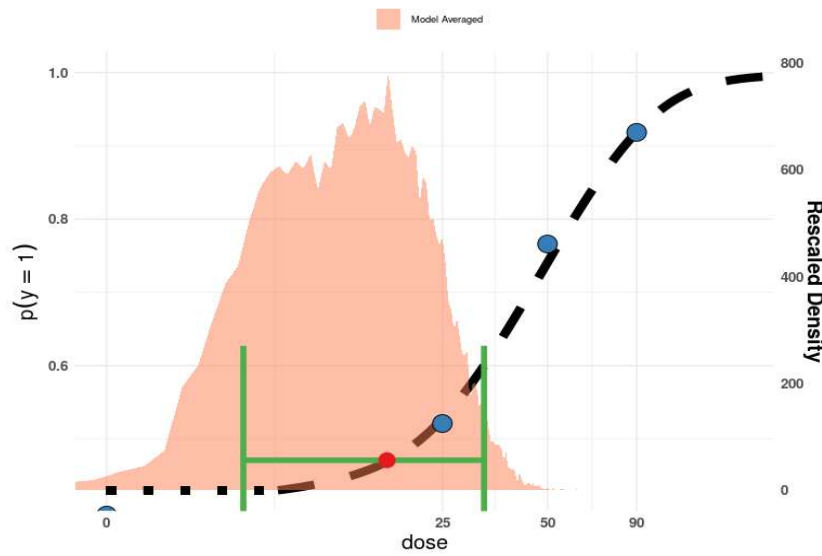
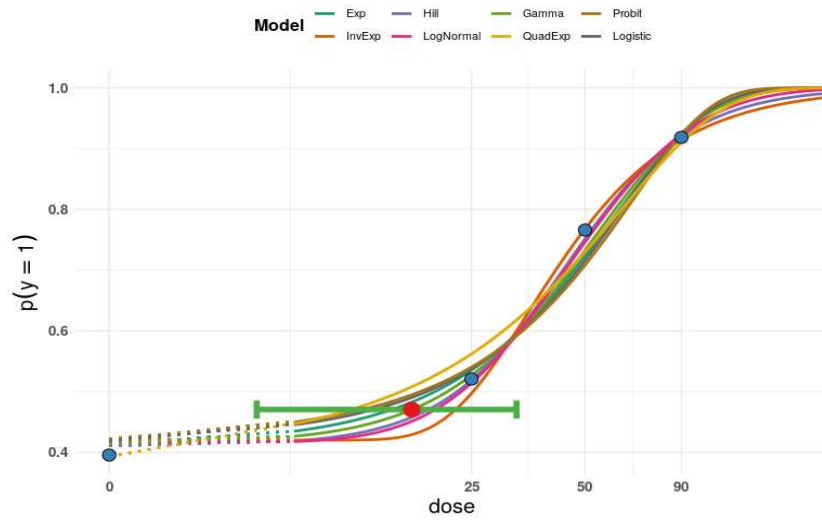
BMD de la moyenne des modèles

	Type	BMDL	BMD	BMDU
Model Averaged	BS	6,651	17,107	32,983

Estimation des BMD par modèle

Modèle	BMDL	BMD	BMDU	Poids du modèle	Convergence
E4_Q	6,584	15,745	30,481	0,073	1
IE4_Q	12,972	23,089	37,509	0,184	1
H4_Q	9,090	19,129	32,405	0,155	1
LN4_Q	10,090	20,002	34,021	0,126	1
G4_Q	7,735	17,481	30,797	0,176	1

QE4_Q	5,564	9,539	16,576	0,186	1
P4_Q	5,721	14,616	30,234	0,043	1
L4_Q	6,153	15,163	31,279	0,056	1



- Hépatoblastomes souris mâles

A. Description des données

Le critère d'évaluation à analyser est l'incidence des hépatoblastomes chez les souris mâles (NTP 2009). Les incidences des néoplasmes sont ajustées en fonction de la mortalité intercurrente à l'aide de la méthode Poly-3, utilisée par le NTP, dans le calcul du taux ajusté, pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai.

Données utilisées pour l'analyse :

Dose	Incidence	Nb Animaux
0	4	45
25	11	46
50	28	46
90	34	46

B. Logiciel utilisé

Les résultats sont obtenus à l'aide de l'outil web de l'EFSA Bayesian BMD (version 0.0.0.9057), qui utilise le package R [BMABMDR] pour les calculs. La BMR est fixée à 10% (extra risk).

C. Résultats

La « méthode d'échantillonnage » est définie sur Bridge Sampling (3 chaînes, 3000 itérations, 1000 en rodage). L'intervalle de crédibilité est de 90%. Les priors par défaut (non informatifs) sont utilisés.

Qualité de l'ajustement

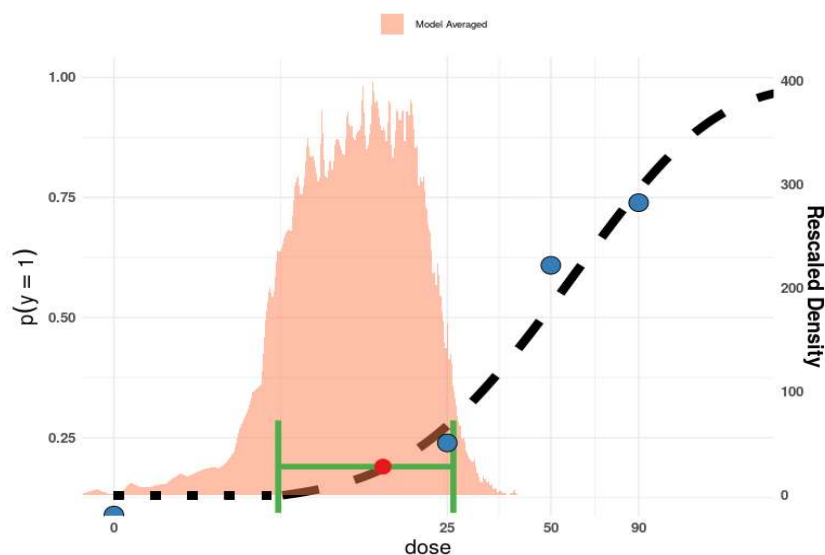
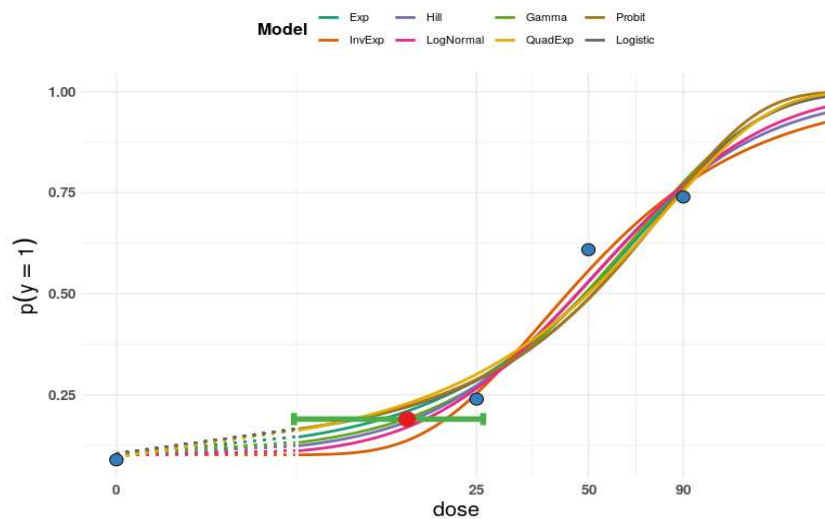
Le modèle le mieux ajusté s'adapte suffisamment bien (facteur de Bayes est de $1,10 \cdot 10^{-1}$).

BMD de la moyenne des modèles

	Type	BMDL	BMD	BMDU
Model Averaged	BS	7,985	16,30	26,162

Estimation des BMD par modèle

Modèle	BMDL	BMD	BMDU	Poids du modèle	Convergence
E4_Q	6,772	13,957	23,014	0,061	1
IE4_Q	13,477	20,880	28,818	0,237	1
H4_Q	9,639	17,159	25,501	0,159	1
LN4_Q	10,380	18,224	26,686	0,124	1
G4_Q	7,485	16,066	25,719	0,142	1
QE4_Q	7,474	11,256	17,986	0,232	1
P4_Q	5,233	12,443	21,240	0,021	1
L4_Q	5,513	12,693	22,128	0,023	1



- Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes souris mâles

A. Description des données

Le critère d'évaluation à analyser est l'incidence cumulée des carcinomes hépatiques et des hépatoblastomes chez les souris mâles (NTP 2009). Les incidences des néoplasmes sont ajustées en fonction de la mortalité intercurrente à l'aide de la méthode Poly-3, utilisée par le NTP, dans le calcul du taux ajusté, pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai.

Données utilisées pour l'analyse :

Dose	Incidence	Nb Animaux
0	21	48
25	32	48
50	43	47
90	49	50

B. Logiciel utilisé

Les résultats sont obtenus à l'aide de l'outil web de l'EFSA Bayesian BMD (version 0.0.0.9057), qui utilise le package R [BMABMDR] pour les calculs. La BMR est fixée à 10% (extra risk).

C. Résultats

La « méthode d'échantillonnage » est définie sur Bridge Sampling (3 chaînes, 3000 itérations, 1000 en rodage). L'intervalle de crédibilité est de 90%. Les priors par défaut (non informatifs) sont utilisés.

Qualité de l'ajustement

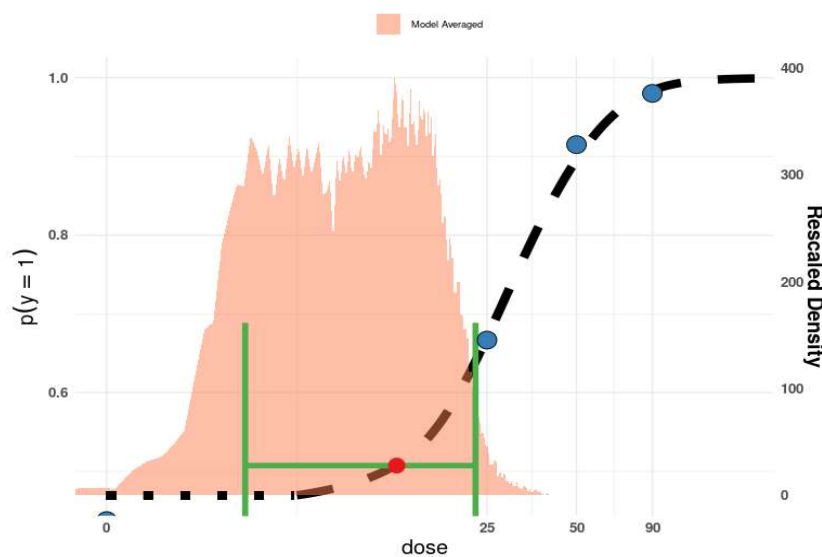
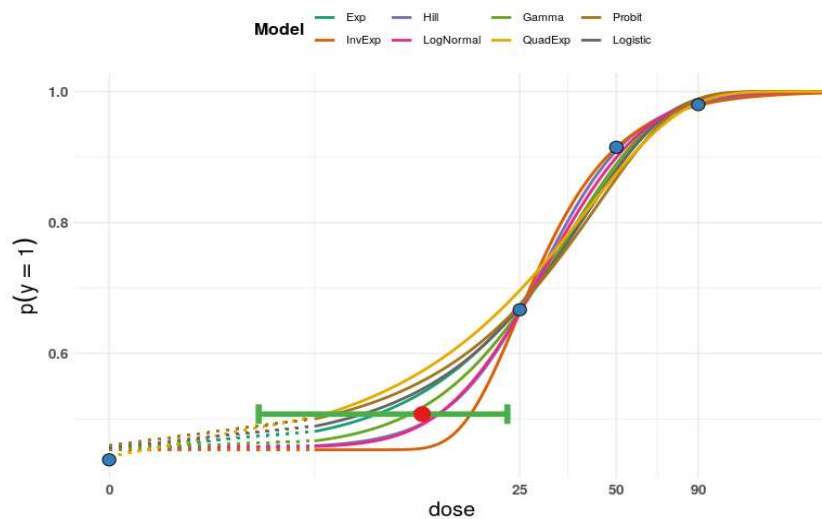
Le modèle le mieux ajusté s'adapte suffisamment bien (facteur de Bayes est de $7,00 \cdot 10^{-2}$).

BMD de la moyenne des modèles

	Type	BMDL	BMD	BMDU
Model Averaged	BS	3,831	12,482	22,806

Estimation des BMD par modèle

Modèle	BMDL	BMD	BMDU	Poids du modèle	Convergence
E4_Q	3,568	9,253	17,754	0,056	1
IE4_Q	10,811	17,545	27,069	0,214	1
H4_Q	6,937	14,088	23,409	0,184	1
LN4_Q	7,130	14,180	22,547	0,136	1
G4_Q	4,510	11,310	19,743	0,174	1
QE4_Q	3,115	5,202	9,844	0,164	1
P4_Q	2,437	7,259	15,649	0,026	1
L4_Q	3,090	8,746	16,933	0,046	1



Annexe 8 : Proposition de VTR cancérogène par voie orale pour l'ABDCA

1. Choix de l'effet critique et de l'hypothèse de construction

Chez l'Homme, quatre études épidémiologiques ont été jugées pertinentes par le GT (§6.2.1). Ce sont des études historico-prospectives menées sur les données d'une seule et même cohorte, la Iowa Women's Health Study (IWHS). Les données de la IWHS ont été chaînées au registre du cancer de l'état de l'Iowa. Malheureusement, lors de la reconstruction des niveaux d'exposition qui s'est faite, à partir de la modélisation des concentrations sur 34 services de distribution d'eau, aucune information sur le niveau individuel de l'ABDCA n'était disponible. Aucun lien entre l'ABDCA et le risque de cancer n'a donc pu être analysé sur la base de ces études.

Chez l'animal, le NTP a produit une étude de cancérogénèse de 2 ans de bonne qualité chez le rat et la souris et plusieurs types de tumeurs ont été mis en évidence (NTP, 2015) :

- une augmentation de l'incidence des tumeurs cutanées a été observée chez les rats mâles. Cette augmentation était statistiquement significative chez les femelles uniquement à la plus forte dose (1000 mg.L⁻¹). Cet effet n'a donc pas été retenu comme effet critique ;
- l'augmentation significative observée de l'incidence des adénomes combinés aux carcinomes de la glande de Harder n'a pas été considérée, puisque qu'il s'agit d'un organe spécifique des rongeurs, lapins, reptiles et oiseaux mais pas chez les primates incluant l'Homme. Par ailleurs, une augmentation significative de l'incidence de ces tumeurs n'a été observée que pour des doses d'exposition supérieures à celles produisant une augmentation de l'incidence d'autres tumeurs telles que les mésothéliomes et les tumeurs hépatiques ;
- les fibroadénomes mammaires observés chez le rat femelle n'ont également pas été retenus. Peu de carcinomes mammaires ont été observés avec uniquement une augmentation significative de l'incidence à la plus forte dose (1000 mg.L⁻¹, 8/50). En outre, il n'est pas établi qu'un fibroadénome mammaire soit précurseur d'un carcinome mammaire ;
- une augmentation de l'incidence des mésothéliomes malins chez les rats mâles, principalement au niveau du testicule, a été observée. Des mésothéliomes ont également été observés chez des rats mâles ayant fait l'objet d'une évaluation intermédiaire à 13 mois. Ces résultats sont similaires à ceux observés avec l'ADBA et l'ABCA (NTP, 2007 ; NTP, 2009) ce qui renforce la présomption que les AHA bromés entraînent une augmentation de l'incidence du mésothéliome malin chez les rats. Des mésothéliomes n'ont été observés chez les rats qu'avec 19 des 587 substances chimiques testées par le NTP et ont été observés principalement chez les rats mâles (17 des 19 essais) par rapport aux rats femelles ou aux souris mâles ou femelles. Cet effet a ainsi été retenu par les experts ;
- chez les souris mâles, une augmentation significative et dose dépendante de l'incidence des carcinomes hépatiques et des hépatoblastomes sont observées, ces

effets sont également retrouvés, chez les souris femelles mais à un niveau moindre. Ils ont été retenus comme effet critique par le GT ERS EDCH et le CES VSR.

Le corpus de données disponibles concernant la mutagénèse et la cancérogénèse suggère fortement que l'ABDCA est un cancérogène sans seuil de dose. L'ABDCA s'est montré mutagène pour les souches *Salmonella Typhimurium* TA97, TA98 et TA100, ainsi que dans la souche d'*Escherichia coli* WP2 uvrA/pkM101, à des concentrations allant de 500 à 6000 µg/puits en absence d'activation métabolique. Avec activation, des réponses équivoques ont été observées dans les mêmes souches de *S. Typhimurium*, et une réponse positive retrouvée sur *E. Coli*. Par ailleurs, un test SOS-umuC sur *S. Typhimurium* TA1535/pSK1002 est également positif avec et sans activation métabolique. Ces données suggèrent, selon le NTP, l'implication d'un mécanisme génotoxique dans l'apparition des néoplasmes hépatiques observés chez la souris.

En outre, le métabolisme primaire des acides trihaloacétiques se fait par une déshalogénéation médiée par un cytochrome P450, qui conduit à un acide dihaloacétique (Austin et Bull, 1997 ; Merdink *et al.*, 2000 ; Saghir et Schultz, 2001). La débromisation de l'ABDCA conduit ainsi à la formation d'ADCA reconnu comme probablement cancérogène pour l'Homme. Le document du NTP rapporte que le métabolisme des acides dihaloacétiques passe, chez les rongeurs comme chez l'Homme (James *et al.* 1998 ; Tong *et al.*, 1998), principalement par un processus catalysé par la GSTZ1 qui produit du glyoxylate, lui-même mutagène. Un mécanisme par réduction de l'activité de la GSTZ1, qui intervient également dans la voie de dégradation de la tyrosine, pourrait également être impliquée, les acides dihaloacétiques étant des substrats "suicides" ce qui pourrait provoquer in fine l'accumulation de molécules électrophiles, comme le maléylacétoacétate et la maléylacétone (Dad *et al.*, 2018) capables réagir avec des structures nucléophiles.

Les experts du GT ERS EDCH et du CES VSR retiennent les tumeurs hépatiques (carcinomes et hépatoblastomes) ainsi que les mésothéliomes testiculaires comme effets critiques et considèrent ces effets comme des effets sans seuil. Après examen des données toxicologiques disponibles, le GT ERS EDCH a considéré que la VTR sans seuil établie à partir de ces effets critiques aboutissait à la VGS EDCH la plus protectrice pour le consommateur.

2. Recueil et analyse des valeurs toxicologiques de référence existantes

Le tableau 79 présente l'unique VTR sans seuil existante de l'ABDCA pour une exposition chronique par voie orale, proposée par l'OEHHA (OEHHA, 2016).

Les données du rapport du NTP (2015) ont été prises en compte pour l'évaluation de la relation dose-réponse par l'OEHHA. L'OEHHA a estimé la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 90% de la dose liée à un risque en excès de 5 % de développer une tumeur (BMD_{05L90}). Le modèle d'ajustement aux données est un modèle multi-étapes construit avec le logiciel BMDS (BMDS v2.6.0.1). La modélisation a été effectuée sur plusieurs types de cancer. Le calcul des incidences a été effectué à partir du nombre d'animaux vivants dans chaque groupe, lors de la date de la première apparition de l'effet considéré.

A partir des pentes des relations dose-effet, (CSF), chez l'animal, l'OEHHA a retenu la BMDL correspondant à l'effet le plus sensible, c-à-d celle obtenue à partir des données sur l'incidence cumulée des fibroadénomes et des carcinomes mammaires chez les rats F344/NTac femelles. Un ajustement allométrique a été réalisé sur le CSF estimé à partir des données chez l'animal ce qui conduit à un CSF de $0,74 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$.

Tableau 79 : Synthèse des VTR long terme existantes pour l'ABDCA

Organisme		OEHHA
Année		2016
VR	Nom	Cancer slope factor (CSF)
	Valeur	0,74 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹
Effet critique		Incidences combinées des fibroadénomes et carcinomes de la glande mammaire
Étude clé	Référence	NTP (2015)
	Espèce	Rats F344/NTac femelles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		BMD _{05L90} *
Ajustement temporel		-
Ajustement allométrique		Réalisé en considérant des poids de 70 kg pour l'Homme et 0,272 kg pour les rats femelles
Construction		Modèle multi-étape, BMDS v. 2.6.0.1

* valeurs des BMDL non indiquées dans le document de l'OEHHA

La VTR de l'OEHHA ne répond pas aux critères de construction recommandés par l'Anses (*rapport en cours de finalisation*). En effet, lors de la modélisation de l'incidence combinée de tumeurs mammaires, l'OEHHA a supprimé la plus forte dose pour pouvoir respecter les critères permettant de juger d'une bonne qualité d'ajustement. Dans l'étude du NTP (2015), seule cette dose est associée à une augmentation significative de l'incidence des carcinomes mammaires par comparaison aux témoins, de sorte qu'en excluant la plus forte dose, la modélisation reflète principalement l'incidence des fibroadénomes qui sont très majoritaires par rapport aux carcinomes. Ceci ne suit pas les recommandations élaborées par l'Anses, cette pratique n'est pas recommandée par les autres organismes (OMS/EFSA), sauf à justifier ce choix de manière argumentée (ce qui n'est pas le cas dans le document de l'OEHHA). De plus, le guide de l'Anses recommande de sélectionner des VTR pour lesquelles le document de l'organisme doit décrire de manière transparente et détaillée les sources des données et la méthode d'élaboration de la VTR. Le document de l'OEHHA ne renseigne pas le détail des modélisations effectuées. De plus, il n'est pas établi qu'un fibroadénome mammaire soit précurseur d'un carcinome mammaire.

Ainsi, les experts du GT ERS EDCH et du CES VSR ne retiennent pas la VTR de l'OEHHA et proposent la construction d'une VTR cancérogène sur la base des tumeurs hépatiques et des mésothéliomes testiculaires observés dans l'étude du NTP (2015).

3. Calcul de la VTR sans seuil par voie orale

3.1. Choix du point de départ

L'étude retenue est celle du NTP (2015) qui montre notamment une augmentation significative des tumeurs de la sphère hépatique chez les souris mâles et des mésothéliomes testiculaires chez les rats mâles (Tableau 80). Les incidences des mésothéliomes testiculaires chez les rats mâles et de la somme des carcinomes hépatiques et des hépatoblastomes des souris mâles sont retenues pour la modélisation de la relation dose-réponse. Les tumeurs hépatiques ont également été observées chez les souris femelles mais à des incidences moindres.

Dans son rapport de 2017, l'EFSA précise la manière d'appliquer l'approche BMD et recommande notamment l'utilisation de la "moyenne des modèles" (model averaging) comme méthode privilégiée pour calculer l'intervalle de confiance de la BMD (EFSA, 2017). Le guide de l'EFSA a récemment été revu afin de s'aligner sur les recommandations du document FAO/OMS IPCS-EHC240 (WHO, 2020 ; EFSA, 2022). Le principal changement par rapport au guide de 2017 concerne le passage d'une approche fréquentiste à une approche bayésienne, pour estimer la BMD et calculer son intervalle crédible³⁶, la "moyenne des modèles" étant à nouveau recommandée comme méthode privilégiée. Dans le cas de données dichotomiques, un seuil de réponse à 10% (BMR extra-risk) est préconisé. Par ailleurs, il est précisé que les données concernant la dose la plus élevée peuvent être exclues uniquement lorsqu'elles sont clairement influencées par un autre type d'effet ou de mode d'action. En absence d'indication d'un autre mode d'action associé pouvant expliquer l'effet d'intérêt, les données ne doivent pas être exclues, sauf si une justification détaillée est fournie.

Les calculs de modélisation de la relation dose-réponse ont été réalisés à l'aide du logiciel BayesianBMD (version 0.0.0.9057) disponible sur le site de l'EFSA en considérant une BMR de 10% (extra-risk). Les incidences des néoplasmes ont été ajustées en fonction de la mortalité intercurrente à l'aide de la méthode Poly-3 décrite par Bailer et Portier et utilisée par le NTP, dans le calcul du taux ajusté, pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai (Bailer et Portier, 1988).

Le tableau 81 indique de façon synthétique la BMD et l'intervalle de crédibilité à 90 % du "model averaging" obtenus pour chaque effet retenu en utilisant une méthode d'échantillonnage de Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC) par "Bridge sampling". Les résultats complets sont présentés en section 4.

Les critères de validations récemment proposés (BMD > au dixième de la plus faible dose d'exposition ; BMD/BMDL < 20 ; BMDU/BMDL < 50) sont tous respectés.

Les experts du GT ERS EDCH et du CES VSR retiennent l'approche par "model averaging" de l'EFSA, plus proche des recommandations actuelles concernant la modélisation de la relation dose-réponse, et une BMD_{10L90} de 2,43 mg.kg⁻¹ j⁻¹, pour les incidences combinées des carcinomes hépatiques et des hépatoblastomes observés chez les souris mâles, comme point de départ de l'extrapolation linéaire aux faibles doses.

³⁶ En statistique bayésienne, on parle d'intervalle de crédibilité et non d'incertitude.

Tableau 80 : Tumeurs cancéreuses observées après exposition à l'ABDCA de souris B6C3F1 mâles et de rats F344/NTac mâles (NTP, 2009)

Dose mg. kg ⁻¹ .j ⁻¹	Mésothéliomes testiculaires chez les rats ♂				Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes chez les souris ♂			
	0	11	21	43	0	23	52	108
Incidence totale	1/50 (2%)	12/50 (24%)	18/50 (36%)	37/50 (74%)	15/50 (30%)	34/50 (68%)	48/49 (98%)	45/51 (88%)
Taux ajusté ^a	2,6%	28,0%	40,6%	77,5%	36,1%	71,9%	98,0%	95,5%
1 ^{er} jour d'apparition	683	309	442	389	548	433	477	260
test Poly-3 ^b	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

^a Estimation de l'incidence après ajustement pour la mortalité intercurrente

^b la valeur p située sous les témoins est associée au test de tendance, la valeur p située sous les groupes exposés correspondant aux comparaisons entre les témoins et le groupe exposé.

Tableau 81 : BMD et intervalle de crédibilité (BMD₁₀L₉₀-BMDU) (en mg kg⁻¹ j⁻¹) obtenus après modélisation des données liées à l'exposition à l'ABDCA

Mésothéliome rat ♂			Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes chez les souris ♂		
BMD ₁₀ L ₉₀	BMD ₁₀	BMDU	BMD ₁₀ L ₉₀	BMD ₁₀	BMDU
3,45	5,93	9,91	2,43	8,34	14,95

^a Model averaging avec un échantillonnage par Bridge sampling : 3 chaînes de 3000 itérations dont 1000 en warmup (BayesianBMD version 0.0.0.9057)

3.2. Ajustement allométrique

Pour réduire la valeur de l'incertitude sur la variabilité inter-espèce, un ajustement allométrique a été réalisé. Une dose équivalente humaine (HED = Human Equivalent Dose) est calculée à l'aide de l'équation suivante³⁷ :

$$\text{Dose équivalente Homme} = \text{Dose animal} \times \left(\frac{\text{Poids animal}}{\text{Poids homme}} \right)^{1/4}$$

La moyenne des poids hebdomadaires des souris mâles (50,6 g) a été utilisée (les doses testées ayant été établies selon la même procédure à partir de la consommation hebdomadaire en eau de boisson). Pour l'Homme le poids utilisé pour le calcul est de 70 kg.

Soit une $\text{BMD}_{10L_{90}} = 2,43 \times (0,0506/70)^{1/4} = 0,40 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$

3.3. Proposition de VTR et niveau de confiance

Après extrapolation linéaire aux faibles doses, la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABDCA est un ERU de $0,25 \text{ (mg.kg}^{-1}.\text{j}^{-1})^{-1}$. Le tableau 82 reprend les éléments de construction de cette VTR.

Les concentrations pour des niveaux de risque de 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} sont respectivement de 400, 40 et $4 \text{ ng.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$.

Le niveau de confiance global **moyen-fort** a été attribué à cette VTR en se basant sur les critères suivants :

- Niveau de confiance dans la nature et la qualité dans le corpus de données : **moyen**

Les données de toxicité chronique de l'ABDCA reposent sur une étude de grande qualité (NTP, 2015). Celle-ci reste pour l'instant unique mais tous les acides haloacétiques bromés pour lesquels des études de cancérogénicité sont disponibles (ADBA, ABCA) et qui sont impliqués dans la même voie métabolique que l'ABDCA, ont également induit des augmentations significatives de l'incidence de cancers sur plusieurs sites, à la fois chez le rat et la souris. La voie d'exposition (via l'eau de boisson) et la durée de l'étude (105 semaines) sont totalement adaptées à la construction d'une VTR au long court par voie orale.

- Niveau de confiance dans le choix de l'effet critique et le mode d'action : **moyen**

L'effet critique retenu est l'apparition de carcinomes hépatiques et d'hépatoblastomes chez les souris mâles. Ces tumeurs sont retrouvées pour d'autres acides haloacétiques bromés. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas précisément connu, il pourrait être de nature

³⁷ Cette équation est issue des recommandations de l'US EPA (US EPA, 2006).

génomique en raison d'effets mutagène et clastogène observés lors d'essais impliquant l'ABDCA ou ses métabolites attendus.

- Niveau de confiance de l'étude clé : **fort**

L'outil ToxRTool classe l'étude clé en catégorie 1. Des animaux non transgéniques de souches couramment retenues et des deux sexes ont été utilisés en nombre suffisant (50) pour chaque groupe. Les animaux, de poids corporel initial identique, ont été répartis de manière aléatoire dans les groupes d'exposition. La pureté et la stabilité chimiques du produit testé ont été caractérisées à l'aide d'une méthode d'analyse adaptée et de manière répétée au cours de l'essai. Des témoins négatifs sont utilisés au cours de l'essai et des témoins historiques sont fournis. La voie d'exposition et la durée de l'essai sont adaptées. Les animaux ont été traités de la même manière d'un groupe à l'autre et ont fait l'objet d'une surveillance continue. Tous les animaux ont été observés deux fois par jour. Les résultats cliniques ont été enregistrés à des intervalles de quatre semaines à partir de la 5^{ème} semaine. Les poids corporels ont été enregistrés au départ, et la consommation d'eau et les poids corporels ont été régulièrement enregistrés. Tous les organes principaux et les lésions macroscopiques ont fait l'objet d'une évaluation histologique et les résultats ont été vérifiés de façon indépendante. Les analyses statistiques ont été réalisées de façon appropriée. Un taux ajusté est rapporté afin de tenir compte de la mortalité intercurrente et est calculée selon une méthode reconnue.

- Niveau de confiance dans le choix du PoD : **fort**

Les calculs de BMDL ont été réalisés à l'aide du logiciel Bayesian BMD (version 0.0.0.9052) de l'EFSA en respectant les recommandations actuelles concernant la modélisation de la relation dose-réponse. Les données expérimentales sont correctement ajustées, la convergence est obtenue pour l'ensemble des huit modèles testés. Le point de départ de l'extrapolation vers les faibles doses est la BMDL issue du "modèle moyenné" obtenu par "bridge sampling" pour un BMR de 10% et un intervalle de crédibilité de 90%. En l'absence de modèle PBPK, l'ajustement allométrique a été réalisé avec les formules habituellement utilisées.

Tableau 82 : Synthèse de la construction de la VTR sans seuil par voie orale retenue pour l'ABCA

Organisme		Anses
Année		2023
VR	Nom	ERU
	Valeur	0,25 (mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹ Pour un risque de : 10 ⁻⁴ : 400 ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹ 10 ⁻⁵ : 40 ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹ 10 ⁻⁶ : 4 ng.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Effet critique		Incidences combinées de tumeurs hépatiques (Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes)
Étude clé	Référence	NTP (2015)
	Espèce	Souris B6C3F1 mâles
	Exposition (voie, durée)	2 ans d'exposition, voie orale <i>via</i> l'eau de boisson
Point de départ		BMD _{10L90} = 2,43 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Ajustement temporel		-

Ajustement allométrique	BMD _{10L90 HED} = 0,40 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
Construction	Extrapolation linéaire à l'origine à partir de la BMD _{10L90 HED}

4. Modélisation des données

- Mésothéliomes rats mâles

A. Description des données

Le critère d'évaluation à analyser est l'incidence des mésothéliomes testiculaires chez les rats mâles (NTP 2015). Les incidences des néoplasmes sont ajustées en fonction de la mortalité intercurrente à l'aide de la méthode Poly-3, utilisée par le NTP, dans le calcul du taux ajusté, pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai.

Données utilisées pour l'analyse :

Dose	Incidence	Nb Animaux
0	1	38
11	12	43
21	18	44
43	37	48

B. Logiciel utilisé

Les résultats sont obtenus à l'aide de l'outil web de l'EFSA Bayesian BMD (version 0.0.0.9057), qui utilise le package R [BMABMDR] pour les calculs. La BMR est fixée à 10% (extra risk).

C. Résultats

La « méthode d'échantillonnage » est définie sur Bridge Sampling (3 chaînes, 3000 itérations, 1000 en rodage). L'intervalle de crédibilité est de 90%. Les priors par défaut (non informatifs) sont utilisés.

Qualité de l'ajustement

Le modèle le mieux ajusté s'adapte suffisamment bien (facteur de Bayes est de 9,55 10⁻²).

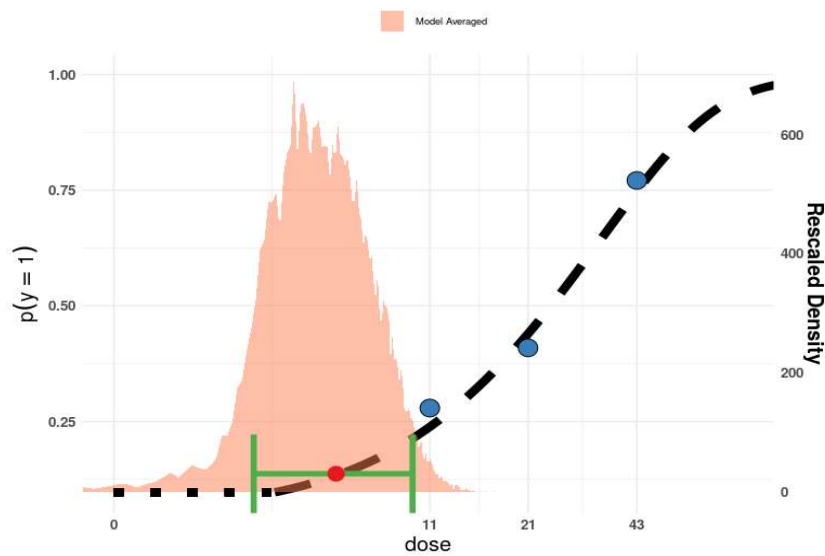
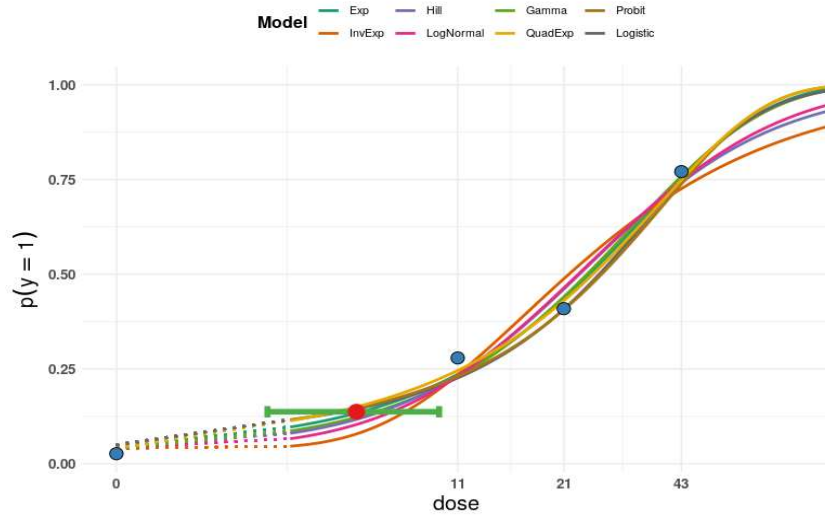
BMD de la moyenne des modèles

	Type	BMDL	BMD	BMDU
Model Averaged	BS	3,451	5,931	9,91

Estimation des BMD par modèle

Modèle	BMDL	BMD	BMDU	Poids du modèle	Convergence
E4_Q	3,022	6,233	10,158	0,088	1
IE4_Q	4,671	8,026	11,023	0,057	1
H4_Q	3,837	6,915	10,508	0,103	1
LN4_Q	3,966	7,393	10,857	0,071	1
G4_Q	3,283	6,633	10,459	0,152	1
QE4_Q	3,476	5,166	8,260	0,458	1

P4_Q	2,752	5,847	10,069	0,037	1
L4_Q	2,898	6,072	10,255	0,034	1



- Carcinomes hépatiques et hépatoblastomes souris mâles

A. Description des données

Le critère d'évaluation à analyser est l'incidence cumulée des carcinomes hépatique et des hépatoblastomes chez les souris mâles (NTP 2015). Les incidences des néoplasmes sont ajustées en fonction de la mortalité intercurrente à l'aide de la méthode Poly-3, utilisée par le NTP, dans le calcul du taux ajusté, pour tenir compte de la mortalité des animaux, exempts de lésions spécifiques au site, survenant avant la fin de l'essai.

Données utilisées pour l'analyse :

Dose	Incidence	Nb Animaux
0	15	42
23	34	47
52	48	49
108	45	47

B. Logiciel utilisé

Les résultats sont obtenus à l'aide de l'outil web de l'EFSA Bayesian BMD (version 0.0.0.9057), qui utilise le package R [BMABMDR] pour les calculs. La BMR est fixée à 10% (extra risk).

C. Résultats

La « méthode d'échantillonnage » est définie sur Bridge Sampling (3 chaînes, 3000 itérations, 1000 en rodage). L'intervalle de crédibilité est de 90%. Les priors par défaut (non informatifs) sont utilisés.

Qualité de l'ajustement

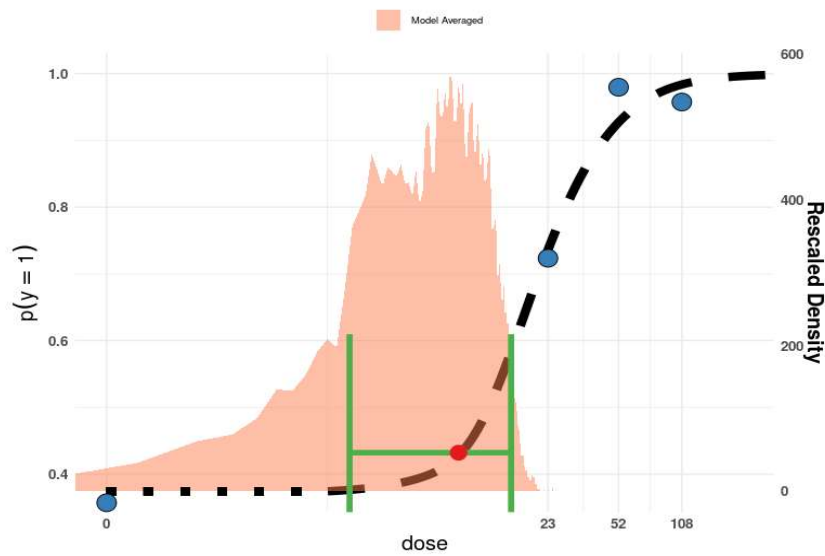
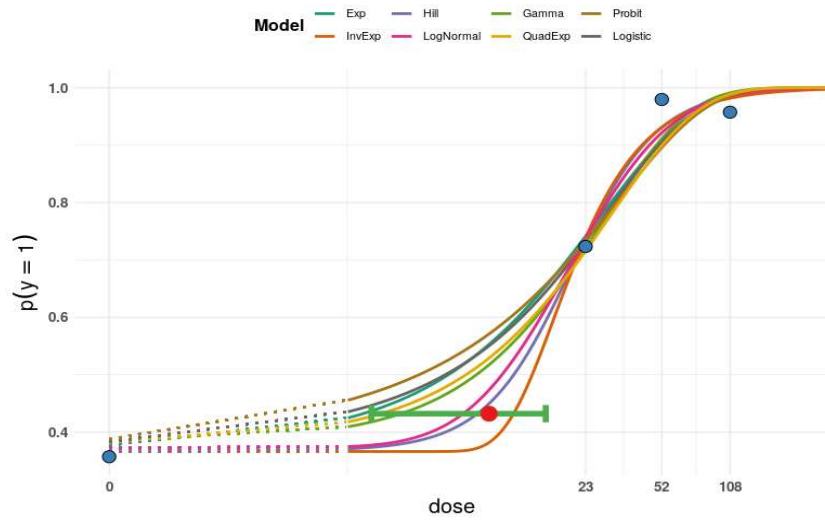
Le modèle le mieux ajusté s'adapte suffisamment bien (facteur de Bayes est de $3,85 \cdot 10^{-1}$).

BMD de la moyenne des modèles

	Type	BMDL	BMD	BMDU
Model Averaged	BS	2,429	8,341	14,948

Estimation des BMD par modèle

Modèle	BMDL	BMD	BMDU	Poids du modèle	Convergence
E4_Q	0,585	2,407	6,038	0,016	1
IE4_Q	4,745	10,685	16,031	0,496	1
H4_Q	2,639	7,130	12,652	0,287	1
LN4_Q	2,137	6,218	11,779	0,107	1
G4_Q	0,900	3,931	9,417	0,032	1
QE4_Q	2,327	3,220	5,078	0,047	1
P4_Q	0,314	1,529	4,634	0,004	1
L4_Q	0,571	2,285	5,976	0,011	1



Notes



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)