

Maisons-Alfort, le 24 avril 2007

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à des utilisations de produits phytopharmaceutiques contenant du tolylfluamide susceptibles de conduire à une contamination des eaux de boisson et pour réaliser une évaluation quantitative du risque pour le consommateur

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie en urgence le 20 mars 2007 par la Direction générale de l'alimentation sur les utilisations de produits phytopharmaceutiques contenant du tolylfluamide susceptibles de conduire à une contamination des eaux de boisson et pour réaliser une évaluation quantitative du risque pour le consommateur.

CONTEXTE DE LA DEMANDE

Dans le cadre d'études visant à comprendre la présence inexplicquée de nitrosamines dans les eaux potables en Allemagne, un composé le N,N-diméthylsulfamide (DMS) a été identifié comme un précurseur possible de la N-nitroso-diméthylamine (NDMA) qui se formerait lors du traitement par ozonation des eaux destinées à la consommation.

L'une des sources possibles de ce précurseur serait celle liée à l'utilisation de produits phytopharmaceutiques à base de certaines substances actives telles que le tolylfluamide dont l'un des métabolites est le DMS, susceptible d'être présent dans les sols, les eaux souterraines ou les eaux de surface.

En raison des propriétés cancérogènes des nitrosamines¹, notamment de la NDMA, et des risques pour la santé que présentent ces molécules, les autorités européennes et nationales ont été informées et la Direction générale de l'alimentation a demandé à l'Afssa d'examiner les conditions dans lesquelles la formation de nitrosamines est possible compte tenu des autorisations existantes de produits phytopharmaceutiques à base de tolylfluamide et des conditions de traitement des eaux en France.

Après consultation d'experts du CES "Eaux" et de la Direction du végétal et de l'environnement, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet l'avis suivant.

1 INFORMATIONS DISPONIBLES RELATIVES AU TOLYLFLUANIDE, AU N,N-DIMÉTHYL SULFAMIDE (DMS) ET À LA N-NITROSODIMÉTHYLAMINE (NDMA)

1.1 Le tolylfluamide et ses usages en France

Le tolylfluamide est un fongicide à large spectre pour application foliaire en vigne, arboriculture fruitière et cultures légumières, avec une dose d'application typique de 1 à 3 kg substance active/ha. Cette substance active a fait l'objet d'une réévaluation communautaire qui a conduit à son inscription à l'annexe I de la directive 91/414/CEE (directive 2006/6/CE du 17 janvier 2006).

Une seule spécialité à base de tolylfluamide, le méthyleuparène UD, est autorisée en France (évaluation de la Commission d'étude de la toxicité en mai 2001) pour des usages agricoles sur

¹ Le CIRC classe la NDMA dans le groupe 2A : probablement cancérogène pour l'homme (connaissances limitées chez l'homme mais suffisantes chez l'animal).

pommier, poirier et vigne ainsi qu'en production maraichère sur fraisier, tomate et melon dont les pratiques agricoles enregistrées par le service de la protection des végétaux sont les suivantes :

Culture	Usages (traitement des parties aériennes)	Dose sa ² /ha	Nbre d'applications	Délai avant récolte	Périodes d'utilisation	Emploi
Fraisier (sous abri)	Pourriture grise	1250 g/ha	3	3	Octobre - mars	Surtout sous abri durant l'hiver et début de printemps lorsque les risques de <i>Botrytis</i> sont maximum.
Melon	Cladosporiose	1250 g/ha	3	14	(en même temps que le mildiou)	La cladosporiose n'est plus signalée qu'exceptionnellement sur melon en raison des résistances variétales
Melon	Mildiou	1250 g/ha	3	14	Fin avril à début septembre	Le mildiou est un problème en cas d'été humide mais le METHYLEUPARENE n'est pas conseillé dans les principaux bassins de production.
Tomate (sous abri)	Pourriture grise	1250 g/ha	3	3	Octobre - mars	Les problèmes de <i>Botrytis</i> sont surtout importants sous abri. Les traitements sont généralement localisés sur les tiges après la taille. METHYLEUPARENE est rarement cité parmi les anti-botrytis tomate.
Tomate (plein champ)	Mildiou	1000 g/ha	3	3	Fin avril à début septembre	Peut être utilisé pour cet usage en préventif mais d'autres substances actives sont plus fréquemment utilisées notamment les dithiocarbamates.
Vigne	excoriose	125 g/hl	2	21	Fin mars à mi-avril	Peu utilisé ; alternatives nombreuses à base de dithiocarbamates, folpel, fosétyl-Al, strobilurines et soufre. Les traitements excoriose ne sont pas systématiques.
Poirier	<i>Botrytis</i> de l'œil	75 g/hl	3	7	Avril	Anecdotique.
Poirier	Maladies de conservation (au verger)	75 g/hl	3	7	Juillet septembre Selon variété	Régulier mais moins fréquent que pour la pomme.
Poirier	Tavelure	75 g/hl	3	7	mars à mai	Possible mais peu fréquent. Sur quelques variétés pour son effet secondaire stemphyliose.
Pommier	<i>Botrytis</i> de l'œil	75 g/hl	3	7	Avril	Rare. Sur certaines variétés peu répandues uniquement.
Pommier	Maladies de conservation (au verger)	75 g/hl	3	7	Aout septembre	Usage majoritaire. Un élément essentiel de la protection.
Pommier	Tavelure	75 g/hl	3	7	Mars à mai	Multisite en cours de positionnement pour cet usage. Une alternative aux autres multisites (captane, dithiocarbamates).
Pommier	Maladie de la suie	75 g/hl	3	7	Été	Peu d'usage spécifique mais lié à l'usage maladie de conservation.

² sa : substance active

Selon les données fournies par la société Bayer CropScience dans le cadre de cette saisine, les applications en arboriculture représentent les principales utilisations du produit avec un volume estimé pour les pommiers et poiriers de 118 t/an sur 120 t/an utilisés en France.

Données de surveillance des denrées alimentaires par le tolylfluanide

L'analyse des données de contrôle et surveillance (y compris sur les produits importés) de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) des années 2004-2005 montre que :

- le tolylfluanide est quantifié dans 101 échantillons sur 7230, soit 1,4 % des échantillons analysés ;
- aucun dépassement de limites maximales de résidu n'est constaté pour cette substance active sur les 7230 échantillons analysés.

Données du contrôle sanitaire des eaux pour le tolylfluanide

Les résultats du contrôle sanitaire communiqués par la Direction générale de la santé (DGS) indiquent que l'ensemble des analyses de tolylfluanide (proches de 6600) réalisées depuis 1999 sur des eaux brutes ou des eaux distribuées sont inférieures à la limite de quantification (0,1 ou 0,05 µg/l).

1.2 Le N,N-diméthylsulfamide (DMS)

La formation de N,N-diméthylsulfamide à partir du tolylfluanide n'a pas été décrite lors de l'examen européen de cette substance active. Ceci est lié à la localisation des marquages radioactifs de la substance qui ont été faits afin de suivre ses produits de clivage dans le sol et dans l'eau. En effet, le tolylfluanide comporte trois groupements : un groupement phényle, un groupement thiométhyle substitué et un groupement N,N-diméthylsulfamide. Les marquages ont été réalisés l'un sur le noyau phényle, le second sur le groupement thiométhyle substitué. Le N,N-diméthylsulfamide est un sous produit de la diméthylaminosulfotoluidine (DMST) qui correspond au tolylfluanide ayant perdu le groupement thiométhyle substitué. Par conséquent, le clivage de la DMST au niveau du noyau phényle génère un groupement N,N-diméthylsulfamide, invisible à l'analyse.

La DMST représente jusqu'à 73 % de la molécule parent après une journée. Le processus de dégradation génère ensuite des sous produits de la DMST, dont aucun n'est majeur (c'est-à-dire qu'aucun de ces produits ne dépasse le seuil de 10 % de la radioactivité appliquée). La DMST représente moins de 3 % de la radioactivité appliquée après une centaine de jours.

La DMST est potentiellement mobile, contrairement au tolylfluanide lui-même. Des études de mobilité sur colonne de sol indiquent cependant que la DMST retrouvée dans les lixiviats ne représente que 1,1 % de la radioactivité appliquée (sur un maximum de 5,1 % de radioactivité retrouvée dans les lixiviats, l'essentiel correspondant à des résidus non identifiés).

Le transfert des résidus de tolylfluanide a été simulé par modélisation (FOCUS-PELMO) pour les résidus majeurs du tolylfluanide dans le sol (la substance active elle-même et la DMST). Les résultats indiquent que ni le tolylfluanide ni la DMST ne sont susceptibles de dépasser 1 ng/L, ce pour tous les scénarios simulés.

Les concentrations prévisibles dans l'environnement (PEC) ne peuvent être estimées qu'à partir des paramètres de devenir du DMS et du NDMA dans les milieux. Tout au plus peut-on dire que si le DMS ne se forme que dans les eaux souterraines, sa concentration ne devrait pas dépasser celle du DMST à partir duquel il est formé. S'il se forme dans le sol, ce qui ne peut être exclu, sa concentration peut être plus importante qu'1 ng/L s'il n'est pas transitoire et très mobile.

Des études sont en cours pour préciser le schéma de dégradation du tolylfluanide dans le sol, et caractériser le métabolite DMS en terme de toxicité et d'écotoxicité.

Niveaux et fréquences de contamination des ressources en eau par le DMS

En France

Après consultation de la DGS, aucune donnée n'est disponible concernant le dosage de DMS dans les eaux brutes.

Des analyses ont été réalisées par Bayer CropScience en lien avec les entreprises de l'eau (FP2E), dans des eaux de surface ou des eaux souterraines, situées à proximité de zones d'utilisation du tolylfluanide. Les cinq prélèvements réalisés montrent des résultats d'analyse du DMS dans ces eaux sont inférieurs à la limite de quantification de 25 ng/L.

Dans les autres pays

Le "Water Technology Center Karlsruhe" (TWZ) du DVGW allemand indique que les gammes de concentrations observées en Allemagne en 2006 dans les eaux souterraines et les eaux de surface varient respectivement de 200 à 2 000 ng/L et de 40 à 90 ng/L. Il convient de souligner que l'Afssa ne disposant pas de l'exhaustivité et donc de la représentativité de ces données, il est difficile de tirer des enseignements fiables de ces résultats.

L'Office fédéral Allemand pour la protection des consommateurs et la sécurité des aliments rapporte en 2007 que la présence de DMS a été observé jusqu'à une concentration de 0,1 µg/L dans les eaux de surface et 10 µg/L dans les eaux souterraines.

Selon le rapport Bayer CropScience, sur 38 échantillons prélevés dans des eaux souterraines dont la localisation n'est pas précisée, la teneur moyenne en DMS est de 3,1 µg/L (1 échantillon > 10 µg/L, 26 échantillons compris entre 10 et 0,1 µg/L, 11 échantillons < 0,1 µg/L). Dans les eaux de surface, ces teneurs sont beaucoup plus faibles (moyenne 57 ng/L sur 48 échantillons).

1.3 La N-nitrosodiméthylamine (NDMA)

Origine et niveaux de contamination

Le dossier de Bayer CropScience évoque le DMS comme précurseur possible de la NDMA formée dans le cas d'un traitement par ozonation des eaux destinées à la consommation. D'autres hypothèses expliquant la présence de NDMA dans les eaux destinées à la consommation humaine sont signalées mais ne figurent pas dans le dossier transmis.

Selon l'Office of Environmental Health Hazard Assessment de Californie (OEHHA, 2006), la présence de NDMA dans l'eau de boisson peut s'expliquer :

- par la présence de cette substance dans les ressources en eau ;
- en tant que sous produit de désinfection :
 - o la chloration des eaux usées pour la recharge des nappes souterraines et le procédé de chloramination (interdit en France) ont été associés à la formation de NDMA,
 - o une partie de la NDMA présente dans l'eau peut dériver de l'interaction d'agents chlorés avec des groupes fonctionnels diméthylamine de certains polymères utilisés pour la filtration (résines échangeuses d'anions) (Mitch & Sedlak, 2004).

Le California Department of Health Services (DHS, 2003) a conduit une étude visant à estimer la fréquence et le niveau de contamination en NDMA dans des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine sur 32 sites dont 5 utilisaient de l'ozone. Les résultats montrent que :

- cette substance est détectée dans les eaux brutes sur 10 sites à des concentrations comprises entre 1 et 9,4 ng/L (Limite de détection = 1 ng/L) ;
- cette substance est détectée dans les eaux distribuées à des concentrations comprises entre 1 et 15,8 ng/L sur 21 des sites dont 2 utilisaient de l'ozone (limite de détection = 1 ng/L).

Après consultation de la Direction générale de la Santé (DGS) et de la Fédération professionnelle des entreprises de l'eau (FP2E), aucune donnée n'est disponible concernant le dosage de NDMA dans les eaux destinées à la consommation humaine en France.

Action de l'ozone

L'étape de traitement par ozonation met en œuvre un processus de dégradation par transformation chimique ou radicalaire. L'ozone est mis en œuvre au cours du traitement de l'eau pour ses propriétés désinfectantes et pour ses propriétés oxydantes notamment vis-à-vis de certains composés minéraux.

Le traitement des eaux destinées à la consommation humaine par ozonation est susceptible de convertir le DMS en NDMA. Les données transmises à l'Afssa dans le cadre de cette saisine et présentées ci-après, sont parcellaires et de ce fait n'ont pas permis de conduire une analyse approfondie.

Le DVGW (note technique du 5 mars 2007) indique que le taux de transformation du DMS en NDMA par l'ozone serait proche de 52 %.

Dans le dossier transmis par Bayer CropScience, les résultats de suivi du DMS et de la NDMA au cours de différentes étapes de filières de traitements de potabilisation dans deux pays sont présentés.

- Aux Pays Bas un travail a été conduit avec l'institut de recherche sur l'eau (KIWA). Des échantillons d'eau ont été prélevés sur toutes les installations utilisant de l'ozone (n=4) et sur 6 installations qui n'en utilisaient pas. La présence de NDMA a été enregistrée à des niveaux compris entre <1 et 1,5 ng/L avant ozonation, entre 1 et 12 ng/L après ozonation, entre 1 et 4 ng/L après purification par filtration sur sable ou charbon actif.
- Au Royaume-Uni, la présence de DMS a été détectée à des niveaux compris entre 60 et 235 ng/L dans 7 captages d'eaux brutes situés dans des zones de forte production de fruits. Après ozonation et filtration, la concentration en NDMA était inférieure à la limite de quantification.

Utilisation de l'ozone pour le traitement des eaux destinées à la consommation humaine en France

Les traitements qui mettent en œuvre un processus de dégradation par transformations biologiques (biodégradation,...), physiques (photolyse, hydrolyse,...), chimiques ou radicalaires (oxydation, réduction, halogénéation, désalkylation, déshalogénéation,...) produisent des métabolites ou produits secondaires. Dans l'avis du CSHPF du 7 juillet 1998, il est précisé que *"l'oxydation radicalaire n'est pas autorisée pour le traitement des pesticides et ne constitue pas une solution adaptée car ce traitement conduit à la transformation des produits phytosanitaires en produits de réaction plus polaires et difficiles à retenir sur charbon actif."* Du fait de la possibilité de formation de sous-produits, l'utilisation de l'ozone fait l'objet de recommandations, comme précisé dans la circulaire du 28 mars 2001, l'oxydation radicalaire est réservée *"au traitement des solvants chlorés volatils dans les eaux souterraines ne contenant pas d'autres polluants : pesticides,..."*.

Compte tenu de ces éléments les traitements par rétention qui mettent en œuvre soit un processus d'adsorption moléculaire (notamment le charbon actif) soit une technique membranaire sont à privilégier pour retirer les pesticides de l'eau.

Toutefois, l'utilisation de l'ozone seul sans traitement d'affinage tel que le charbon actif, est possible pour traiter une eau brute en l'absence de pesticide. Cette précaution est cependant limitée en pratique par le ciblage des pesticides et surtout de leurs sous-produits de réaction (métabolites) recherchés dans les eaux.

En se référant aux données extraites de la base SISE-Eaux³, plus de 15 000 stations de traitement sont en service, dont 408 posséderaient une étape d'ozonation (avec ou sans étape d'affinage). En vue d'une expertise plus approfondie, un complément d'informations serait nécessaire afin d'avoir une photographie précise de la situation à l'échelon national.

³ Système d'information en santé et environnement sur l'eau : base de données nationale rassemblant l'ensemble des données relatives au contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine.

2 IDENTIFICATION DES AUTRES SOURCES D'EXPOSITION ET ESTIMATION DES APPORTS EN NDMA

Air

Ce milieu ne semble pas être une source d'exposition importante à la NDMA. Cette substance se dégrade rapidement à la lumière avec un temps de demi-vie estimé entre 5 et 3 minutes (ATSDR, 1989).

Aliments : source d'exposition exogène

Les aliments dans lesquels on retrouve le plus couramment des composés N-nitrosés (Pignatelli, 2002) sont :

- les aliments traités par addition de nitrite ou de nitrate essentiellement les produits de charcuterie en particulier le bacon et certains fromages ;
- les aliments fumés (viandes et poissons), séchés ou déshydratés ;
- les aliments salés et marinés en particulier ceux à base de produits végétaux en raison de la réduction microbienne de nitrate en nitrite ;
- les aliments naturellement riches en composés azotés et/ou nitrate lorsque leurs conditions de stockage ou leur qualité bactérienne sont mauvaises ;
- les aliments subissant une contamination fongique en particulier celle par *Fusarium moniliforme* qui est favorisée par un stockage dans des conditions humides ;
- les aliments indirectement contaminés par suite de la migration ou de la formation de CNO par contact avec des matériaux caoutchoutés ou d'emballages.

Des études ont permis de déterminer les quantités de nitrosamines dans les aliments. Pignatelli (2002) a réalisé une synthèse des études conduites dans différents pays entre 1980 et 2000 qui rapportent les teneurs suivantes en NDMA dans les aliments : dans les produits carnés des concentrations moyennes comprises entre 0,2 et 2 µg/kg (maximum : 54 µg/kg), dans les poissons des concentrations moyennes comprises entre 0,1 et 84 µg/kg (maximum : 300 µg/kg) et dans les fromages et produits laitiers des concentrations moyennes comprises entre 0,05 et 20 µg/kg (occasionnellement : 70 µg/kg).

Linjinsky (1999) mentionne un ordre de grandeur de 1 µg NDMA/portion de 100 g de bacon grillé. Il cite également les autres sources d'apport notamment la bière (niveaux de l'ordre de 10 à 5 µg/L avec un maximum à 70 µg/L).

Mirvish (1995) indique qu'au Royaume Uni, les plus forts contributeurs aux nitrosamines volatiles (groupe auquel appartient la NDMA) sont par ordre d'importance : les boissons alcoolisées, le poisson, la viande fumée, et le fromage. L'apport moyen quotidien en NDMA est estimé à 0,6 µg/j.

Une étude menée en France par Biaudet *et al.* (1994) montre que la NDMA est présente dans 427 échantillons de denrées alimentaires parmi 556 échantillons d'aliments et 75 boissons achetés dans l'Est de la France entre 1987 et 1992. Ces données ont permis une première évaluation de l'exposition quotidienne moyenne à 0,19 µg/j. Le tiers de ces apports journaliers résultait de la consommation de boissons alcoolisées.

Des études récentes (2006) conduites en Espagne par Jakszyn *et al.* (2006), dans le cadre de l'étude EPIC⁴ et dans l'objectif d'évaluer les apports alimentaires en nitrites et en NDMA ont permis de montrer que les aliments les plus contributifs étaient la viande transformée, la bière, le fromage et le poisson grillé. La moyenne géométrique de l'apport quotidien en NDMA est de 0,114 µg/j.

Aliments : source d'exposition endogène

La synthèse de dérivés N-nitrosés n'est pas limitée aux réactions chimiques ayant eu lieu dans les aliments car l'organisme est capable aussi de synthétiser des dérivés N-nitrosés. Cette

⁴ EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition est la plus grande étude jamais menée sur les rapports entre l'alimentation et le cancer, représentant un échantillon de plus de 500 000 sujets répartis dans 10 pays européens. Cette étude prospective a pour objectif de mettre en évidence les liens de cause à effet entre l'équilibre alimentaire, les données anthropométriques, l'activité physique et les facteurs hormonaux ainsi que les facteurs de prédisposition génétique et l'apparition de certains cancers.

synthèse dépend des conditions de pH, de la concentration et de la nature des précurseurs "nitrosables" ainsi que de la concentration des agents nitrosants.

La consommation de végétaux, de céréales, de bière, de salaisons et d'eau peut conduire à l'ingestion de nitrites ou de nitrates, transformés dans l'organisme en nitrites, qui constituent une source d'exposition endogène aux dérivés N-nitrosés.

Autres sources d'exposition non alimentaire

La NDMA a été détectée dans certains produits de consommation tels que certains cosmétiques et produits de soin corporel. Enfin, la fumée de cigarette est souvent citée comme source d'exposition à certains composés N-nitrosés (OEHHA, 2006).

3 Valeurs de référence en NDMA dans l'eau destinée à la consommation humaine

Le tableau suivant présente les valeurs de référence de la NDMA dans l'eau de boisson proposées par différentes instances.

Source	Valeur de référence dans l'eau de boisson	Etude	Espèce	Effet
OEHHA (2006)	PHG Public Health Goal	0,003 µg/L Excès de risque cancer (10 ⁻⁶)	Peto <i>et al.</i> (1991a)	Rat Tumeur hépatique
IRIS US EPA (1986) Actualisation 1993	Oral Slope Factor Drinking Water Unit Risk	51 (mg/kg/l) ⁻¹ 1,4.10 ⁻³ per (µg/L) ou 0,0007 µg/L Excès de risque cancer (10 ⁻⁶)	Peto <i>et al.</i> , 1984	Rat Tumeur hépatique
Allemagne	Valeur Guide	0,01 µg/L Excès de risque cancer (10 ⁻⁶)	(Lutz 1999) (Tricker <i>et al.</i> , 1991)	

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment of California)

Cette instance a déterminé un Public Health Goal (PHG) de 0,003 µg/L pour l'eau destinée à la consommation humaine. Cette concentration dans l'eau est associée à un excès de risque de cancer de 10⁻⁶, dès lors que cette eau est ingérée pendant la vie entière.

Des preuves fortes de l'activité cancérigène chez l'animal, des preuves suggestives de cancérigénicité chez l'homme, des preuves substantielles de génotoxicité et des connaissances importantes sur le mécanisme de cancérigénicité de la NDMA, conduisent cette instance à conclure que la NDMA dans l'eau de boisson présente un risque cancérigène.

En utilisant les données de Peto *et al.* (1991a) une relation dose réponse est dérivée en se basant sur l'occurrence des tumeurs du conduit biliaire chez les rats femelles et en utilisant un modèle multi étape linéarisé. Le modèle est utilisé pour estimer la dose associée avec une incidence de 10 % des tumeurs. Une relation linéaire permet une extrapolation aux faibles doses et la détermination d'un niveau de risque de 10⁻⁶ cas de cancer supplémentaire. Un équivalent de dose pour l'homme est déterminé. Cette instance estime que l'exposition par inhalation ou voie cutanée n'est que très peu contributive à l'exposition.

US EPA (Environmental Protection Agency des Etats-Unis)

L'US EPA classe cette substance dans la catégorie B2 : probablement cancérigène pour l'homme : données disponibles uniquement chez l'animal. Cette instance se fonde sur l'étude de Peto *et al.* (1984). Une relation dose réponse est construite en se fondant sur l'observation de tumeurs hépatiques chez les rats femelles. Un "Oral Slope Factor" est calculé à partir de ces observations. Cette instance propose un Water Unit Risk de 1,4.10⁻³ (µg/L)⁻¹, soit une concentration de 0,0007 µg/L (0,7 ng/L) dans l'eau de boisson associée à un excès de risque de cancer de 10⁻⁶.

Allemagne

L'Agence fédérale allemande pour la protection de l'environnement a établi une valeur guide dans l'eau pour la NDMA de 10 ng/L. Les allemands fondent leur démarche sur les études de Lutz (1999) et de Tricker *et al.* (1991).

- L'étude de Tricker *et al.* (1991) est une étude d'exposition alimentaire qui montre que parmi les 1000 ng/j de nitrosamines ingérées, 200 ng sont de la NDMA.
- L'étude de Lutz (1999) conduit à un excès de risque de cancer de 8.10^{-6} associé à l'exposition à l'ensemble des nitrosamines présentes dans les aliments. Cet excès de risque serait lié à la NDMA (200 ng/j), soit un excès de risque de cancer de 1.10^{-6} lié à l'ingestion de 25 ng/j de NDMA. Ainsi, l'ingestion quotidienne de 10 ng/L de NDMA via l'eau serait associée à un excès de risque de 1.10^{-6} .

Canada

Santé Canada propose une évaluation des risques liés à la NDMA (Environment Canada, 2000). Cette instance se fonde sur les deux études qu'elle juge les plus pertinentes pour proposer une relation dose réponse pour la NDMA : Brantom (1983) et Peto *et al.* (1991) qui ont exposé des rats mâles et femelles à de la NDMA via l'eau de boisson. Une dose tumorigène 05 de 34 µg/kg p.c./j (TD_{05} : la dose qui entraîne une augmentation de 5% de l'incidence des tumeurs par rapport aux témoins) a été calculée à l'aide d'un modèle multi étape linéarisé.

L'Ontario (Canada) propose une concentration maximale acceptable dans l'eau de boisson de 9 ng/L (Cheng *et al.*, 2006).

4 CONCLUSIONS

Compte tenu de l'usage en France du tolylfluamide et de l'utilisation de l'ozone comme étape de traitement des eaux destinées à la consommation humaine, la formation de N-nitroso-diméthylamine (NDMA) par action de l'ozone sur le diméthylsulfamide (DMS) ne peut être exclue.

Cependant, aucune donnée n'est actuellement disponible en France pour évaluer la fréquence et les niveaux de contamination des eaux destinées à la consommation humaine par la NDMA. Une évaluation quantitative du risque pour le consommateur ne peut donc être conduite.

Afin de pouvoir évaluer les possibilités de formation de NDMA en France par action de l'ozone sur le DMS des données complémentaires doivent être collectées sur la base d'une stratégie d'échantillonnage mettant en relation les unités de production d'eau utilisant de l'ozone avec ou sans traitement d'affinage, les zones d'utilisation du tolylfluamide, le dosage du DMS dans les eaux brutes et le dosage de NDMA dans les eaux distribuées.

Cependant d'autres sources de contamination par la NDMA des eaux destinées à la consommation humaine ont été évoquées telles que la contamination des eaux brutes et l'action de différentes étapes de traitement de l'eau autres que l'ozonation. Ainsi des campagnes d'acquisition de données doivent être conduites afin d'avoir une vision réaliste de la possible présence de NDMA dans les eaux en France au delà de la problématique relative à l'action de l'ozone sur un métabolite du tolylfluamide.

Enfin, les denrées alimentaires semblent constituer une source importante d'apport en NDMA. Des investigations doivent être conduites afin de pouvoir estimer de manière plus précise ces apports et pouvoir ainsi comparer les éventuels apports par l'eau de boisson aux autres apports alimentaires.

Pascale BRIAND

Références bibliographiques

ATSDR (Agency for toxic substances and diseases registry) Toxicological Profile Information Sheet, *n*-Nitrosodimethylamine (décembre 1989) ;
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp141.html>, consulté en avril 2007.

Biaudet H., Mavelle T., Debry G, Mean daily intake of *n*-nitrosodimethylamine from foods and beverages in France in 1987-1992, *Food Chemical Toxicology*, 1994, Vol. 32 (5), p. 417-421

Brantom, P.G. 1983. Dose-response relationships in nitrosamine carcinogenesis. Ph.D. thesis, University of Surrey, Guildford, U.K. British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Carshalton, Surrey, U.K. 158 pp.

Cheng R., Hwang C., Andrews-Tate C., Guo Y., Suffet I.H. 2006. Alternative methods for the analysis of NDMA and other nitrosamines in water. *Journal AWWA*. 98:82-96.

DHS (2003). Studies on the Occurrence of NDMA in Drinking Water. California Department of Health Services, Sacramento, CA. Accessed at:
<http://www.dhs.ca.gov/ps/ddwem/chemicals/NDMA/studies.htm>.

Dietrich, D. A review : dietary intake and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. 2005. *Cancer causes and control*. 16:619-635

Environment Canada, Health Canada. 2000. Priority substances list assessment report: N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Ottawa. Ministry of Public Works and Government Services. September. Available at :
http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/index_e.html

IRIS : Integrated Risk Information System – US Environmental protection agency : *n*-Nitrosodimethylamine (dernière mise à jour : 07/01/1993), <http://www.epa.gov/iris>

Jakszyn. P., Agudo A., Berenguer A., Ibanez R., Amiano P., Pera G., Ardanaz E., Barricarte A., Chirlaque MD, Dorronsoro M., Larranaga N. 2006. Intake and food sources of nitrites and N-nitrosodimethylamine in Spain. *Public Health Nutr*. 9:785-791

Lijinsky W. 1999. N-nitroso compounds in diet. *Mutat res*. 15:129-138

Lutz WK 1999: Carcinogens in the diet vs. overnutrition. Individual dietary habits, malnutrition, and genetic susceptibility modify carcinogenic potency and cancer risk. *Mut. Res*. 443: 251-258.

Mirvish, S., 1995. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Letters* 93 : 17-48

Mitch WA, Sedlak DL (2004). Characterization and Fate of N-Nitrosodimethylamine Precursors in Municipal Wastewater Treatment Plants. *Environ Sci Technol* 38:1445-1454.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). California Environmental Protection Agency.- Public Health Goal for *n*-Nitrosodimethylamine in Drinking Water, December 2006. <http://www.oehha.ca.gov/water/phg/allphgs.html> (dernière consultation : avril 2007)

Peto, R., R. Gray, P. Brantom and P. Grasso. 1984. Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: Chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6 or 20 weeks) and of species (rats, mice, hamsters). *IARC Sci. Publ*. 57: 627-665.

Peto, R., R. Gray, P. Brantom and P. Grasso. 1991a. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res*. 51: 6415-6451.

Peto, R., R. Gray, P. Brantom and P. Grasso. 1991b. Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.* 51: 6452-6469.

Pignatelli, B. (2002) Nitrosamines et autres composés N-nitrosés dans les aliments. In *Collection Sciences & Technique Agroalimentaires*,. TEC &DOC Ed., Sécurité alimentaire du consommateur 2e édition, Paris, 257-289

Tricker AR, Pfundstein B, Theobald E, Preussmann R, and Spiegelhalter B (1991): Mean daily intake of volatile N-nitrosamines from foods and beverages in West Germany in 1989-1990. *Fd. Chem. Toxic.* 29: 729-732