

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 31 juillet 2018

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

**relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale (V_{MAX}) pour le
N,N - diméthylsulfamide 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 14 février 2017 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à la détermination d'une valeur sanitaire maximale (V_{MAX}) pour le N,N – diméthylsulfamide¹ (DMS) dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Cette demande de la DGS fait suite au signalement, par l'Agence régionale de santé (ARS) Auvergne-Rhône-Alpes, de la détection de DMS avec des concentrations significatives dans une unité de distribution (UDI) du département de Haute-Savoie.

La directive 98/83/CE, relative à la qualité des EDCH, fixe une valeur paramétrique pour le paramètre « pesticides et leurs métabolites, produits de dégradation et de réaction pertinents » de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ et une valeur paramétrique de $0,03 \mu\text{g.L}^{-1}$ pour les paramètres aldrine, dieldrine, heptachlore et heptachlore-époxyde. Par ailleurs, la somme de toutes les concentrations en pesticides détectés et quantifiés doit être inférieure à $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$. L'arrêté du 11 janvier 2007² relatif aux limites et références de qualité des EDCH transpose en droit français les dispositions de la directive 98/83/CE relative à la qualité des EDCH.

¹ Le N,N – diméthylsulfamide (NDMS) est un métabolite du tolylfluanide qui a fait l'objet d'une demande de détermination de V_{MAX} par un courrier d'avenant de la DGS en date du 14 février 2017.

² Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique.

En situation de dépassement de la limite de qualité (LQ) du paramètre relatif aux pesticides, métabolites et produits de dégradation et de réaction pertinents, la réglementation française prévoit un dispositif de gestion du risque gradué. La LQ de $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ n'a par ailleurs pas de fondement toxicologique. Le dispositif de gestion des risques liés à des dépassements de cette LQ s'appuie notamment sur des calculs de valeurs sanitaires maximales (V_{MAX}) proposées par l'Anses, substance par substance, à la demande de la DGS, depuis 2007.

La référence à ces V_{MAX} n'a vocation à être utilisée que pour une période limitée dans le temps pendant laquelle des actions de remédiation doivent être mises en œuvre.

Pour rappel, et en lien avec la présente expertise, considérant que le DMS est un métabolite du tolylfluanide, substance active de propriétés fongicides :

L'Anses (ex. Afssa) a publié un avis le 24 avril 2007 concernant les utilisations de pesticides contenant du tolylfluanide susceptibles de conduire à une contamination des EDCH pour réaliser une évaluation quantitative du risque sanitaire (Afssa, 2007b).

Par ailleurs, un avis de l'Anses (ex. Afssa) daté du 8 juin 2007 porte sur l'évaluation des risques sanitaires (ERS) liés aux situations de dépassement de la LQ du paramètre « pesticides » dans les EDCH (Afssa, 2007a).

Enfin, le rapport de l'Anses, daté de mars 2013, intitulé « Exposition aux résidus de pesticides par l'eau de distribution – Contribution à l'exposition alimentaire totale – Évaluation des risques » ne remet pas en cause la méthode de calcul des V_{MAX} détaillée dans le rapport de l'ex. Afssa de novembre 2007 (Anses, 2013a).

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) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du Comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». 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 II ; cf. annexe I).

Les travaux ont été présentés, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, au CES « Eaux » le 6 mars 2018 qui les a adoptés le 15 mai 2018.

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 du ministère en charge des solidarités et de la santé (<https://dpi.sante.gouv.fr>).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « EAUX »

La démarche d'ERS liée aux situations de dépassement des limites et références de qualité dans les EDCH présentée dans le rapport de l'ex. Afssa de novembre 2007 a été appliquée dans la présente expertise (Afssa, 2007c).

Cette démarche a été appliquée à l'ERS associés aux situations de dépassement de la LQ des pesticides dans les EDCH présentée dans la fiche 17 annexée du rapport précité (Avis 2004-SA-0069 daté du 8 juin 2007). La notion de valeur sanitaire maximale (ou V_{MAX}) y est définie à partir de l'attribution de 10 % de la dose journalière admissible (ou DJA) d'une molécule de pesticide ou de

métabolite de pesticide liée à l'exposition hydrique alimentaire, considérant un scénario d'exposition relatif à un individu de 60 kg de masse corporelle consommant, durant sa vie entière, 2 litres d'eau par jour. Cette démarche s'inspire de la définition des valeurs guide pour l'eau de boisson proposées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2004 et actualisées en 2017 (OMS, 2017).

Une différence entre les deux démarches réside dans le choix du pourcentage d'allocation de la DJA à l'exposition hydrique qui était, pour l'OMS, de 10 % en 2004, puis de 20 % à partir de 2008, et qui est fixée à 10 % par l'Anses pour les pesticides (Afssa, 2007c).

Des extractions des données disponibles de la base SISE-Eaux notamment pour le DMS ont été demandées à la DGS. Des données relatives à la contamination des eaux de la commune de Haute-Savoie ont été transmises à l'Anses par la Direction territoriale de Haute-Savoie de l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes.

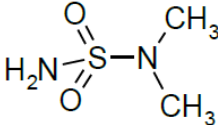
3.1. Identité et principales propriétés physico-chimiques du N,N-diméthylsulfamide

Le tableau I résume les principales données physico-chimiques du N,N-diméthylsulfamide ou DMS.

Le DMS est un métabolite du tolylfluanide, substance active à propriétés fongicides à large spectre pour application foliaire en vigne, arboriculture fruitière et cultures légumières. Le tolylfluanide a été retiré du marché par la décision 2010/20/UE de la Commission européenne du 9 mars 2010³. Il n'existe plus d'usages agricoles du tolylfluanide autorisés en France.

Le DMS est également un métabolite du dichlofluanide (n° CAS 1085-98-9), substance active utilisée comme fongicide, acaricide et dans les peintures contre le développement de mousses sur la coque des bateaux, qui contient du N,N-diméthyl-N'-phénylsulfamide ou DMSA (n° CAS 4710-17-2) comme principal métabolite qui peut se transformer dans le sol en DMS (RIWA, 2015).

Tableau I : Principales données physico-chimiques du DMS d'après Bayer CropScience (2007).

N° CAS	3984-14-3
Formule chimique brute	C ₂ H ₈ N ₂ O ₂ S
Formule développée	
Masse molaire (g/mol)	124,16
Constante de dissociation (pKa)	10,6
Coefficient de partage octanol / eau à pH 7 (log K _{ow})	- 0,8
Solubilité dans l'eau à 20°C et pH 7 (g.L ⁻¹)	140
Pression de vapeur à 20°C (Pa)	1,8.10 ⁻⁴
Constante de la loi de Henry à 20°C et pH 7 (Pa.m ³ .mol ⁻¹)	1,60.10 ⁻⁷

Le DMS apparaît comme une molécule très polaire et très soluble dans l'eau.

3.2. Concentrations en DMS et en tolylfluanide dans les EDCH en France

Une extraction de la base de données du contrôle sanitaire des EDCH (SISE-Eaux) a été sollicitée auprès de la DGS afin de recueillir les informations sur les niveaux de contamination mesurés dans les EDCH dans le cadre du contrôle sanitaire en France entre 2010 et 2016. Une extraction complémentaire a été réalisée afin d'obtenir les niveaux de contamination des eaux des unités de

³ Décision 2010/20/UE de la Commission européenne du 9 mars 2010 modifiant la directive 91/414/CEE du Conseil pour supprimer le tolylfluanide de la liste des substances actives et assurer le retrait des autorisations de produits phytopharmaceutiques contenant cette substance

distribution collectives publiques d'EDCH disponibles pour 2017. Les principales caractéristiques de ces extractions sont présentées en annexe II.

3.2.1. Concentrations dans les EDCH en France hors zone de contamination de Haute-Savoie

De 2010 à 2016, aucune donnée de concentration en DMS dans les EDCH n'est disponible dans la base de données SISE-Eaux telle qu'interrogée. En 2017, les seuls résultats disponibles pour le DMS concernent la Haute-Savoie.

De 2010 à 2017, parmi les 62 682 résultats relatifs au paramètre tolylfluanide dans la base de données SISE-Eaux telle qu'interrogée pour les EDCH, aucun n'est supérieur aux limites de quantification (LOQ), comprises entre « 0,005 µg.L⁻¹ » et « 0,1 µg.L⁻¹ » en code UDL⁴ (Ministère chargé de la santé – ARS – SISE-Eaux).

3.2.2. Concentrations en DMS dans les EDCH de la zone contaminée en Haute- Savoie

Pour 2017, 606 résultats de concentration en DMS dans les EDCH sont enregistrés dans la base SISE-Eaux dans le département de la Haute-Savoie (74), dont 27 sont supérieurs à la LOQ de 0,05 µg.L⁻¹. Parmi eux, 15 dépassent la LQ du paramètre « pesticides » avec une concentration maximale de 0,23 µg.L⁻¹ (Ministère chargé de la santé – ARS – SISE-Eaux). Les résultats quantifiés concernent deux captages. Un captage dans lequel les plus fortes concentrations ont été mesurées n'est plus exploité. Le second est exploité pour amener l'eau vers un réservoir où elle est diluée à 50 %. Les eaux sont traitées par chloration avant mise en distribution.

3.3. Comportement et devenir du DMS dans les sols et les eaux

Le DMS est un métabolite du tolylfluanide susceptible de se former dans les sols. Le tolylfluanide se dégrade très rapidement dans les sols avec une durée de demi-vie moyenne inférieure à deux jours ce qui peut expliquer pourquoi cette molécule n'est pas détectée lors du contrôle sanitaire des EDCH. La formation du métabolite DMS n'a pas été décrite lors du premier dépôt du dossier du tolylfluanide dans le cadre de la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques dans l'Union européenne. Dans ce contexte, différentes études ont été réalisées afin de préciser le comportement et le devenir du tolylfluanide dans les sols.

Pour cette substance active et compte tenu des études fournies par le pétitionnaire, les différentes positions de marquage radioactif du tolylfluanide qui ont été synthétisées afin d'étudier son comportement et son devenir dans les sols ne permettaient pas d'identifier le DMS. En effet, le tolylfluanide comporte trois groupements : un groupement phényle, un groupement thiométhyle substitué par deux atomes de chlore et un atome de fluor et un groupement N,N-diméthylsulfamide. Deux radiomarquages ont été réalisés lors des premières études de comportement et de devenir du tolylfluanide dans les sols et les eaux : l'un sur le noyau phényle, l'autre sur le groupement thiométhyle substitué. Seul un métabolite majeur⁵ du tolylfluanide a été identifié : le diméthylaminosulfotoluidide (DMST) qui correspond au tolylfluanide ayant perdu le groupement thiométhyle substitué. Le DMS, qui correspond à un produit de dégradation du DMST par perte du groupement phényle, n'était donc plus détectable lors de l'analyse en l'absence de radiomarquage (Afssa, 2007b).

⁴ Afin de définir le plus exactement possible la qualité de l'eau distribuée, la version 3.1 de SISE-Eaux permet de compléter, lorsqu'ils existent, les prélèvements réalisés au niveau du réseau de distribution (UDI) par les prélèvements réalisés en amont dans la chaîne d'alimentation de l'eau distribuée. Ce type d'agrégat s'appelle « UDI logique » ou UDL.

⁵ Un métabolite est qualifié de majeur dans les sols lorsque sa radioactivité mesurée dépasse 10 % de la radioactivité appliquée initialement *via* la substance active (ligne directrice numéro 307 de l'OCDE).

La figure 1 présente la formule développée de ces deux métabolites du tolylfluanide : le DMST et le DMS.

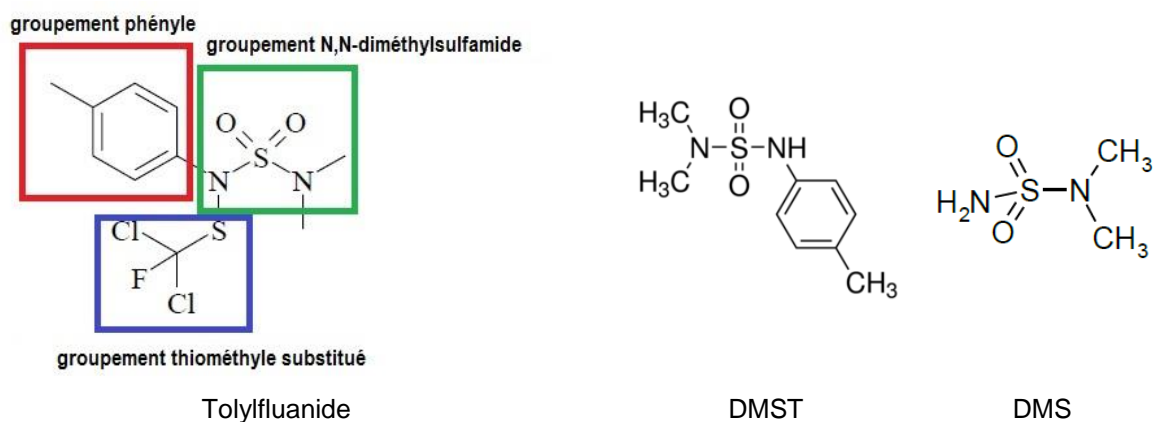


Figure 1 : Formules développées du tolylfluanide, du DMST et du DMS

En conditions aérobies, le DMST représente jusqu'à 73 % de la radioactivité appliquée sous forme de substance active après une journée d'incubation dans un sol. Le processus de dégradation génère ensuite des sous-produits du DMST, dont aucun n'est majeur. Le DMST représente moins de 3 % de la radioactivité appliquée après une centaine de jours d'incubation.

Le DMST est potentiellement mobile dans les sols, contrairement au tolylfluanide. Des études de mobilité sur colonnes de sol de résidus vieillis indiquent cependant que le DMST détecté dans les lixiviats ne représente que 1,1 % de la radioactivité appliquée sur un maximum de 6,6 % de radioactivité retrouvée dans les lixiviats. Ceci indique que l'essentiel de la radioactivité retrouvée correspond à des résidus non identifiés (Afssa, 2007b).

Par ailleurs, le transfert des résidus de tolylfluanide a été simulé par modélisation (*scenarii* FOCUS⁶) pour les résidus majeurs du tolylfluanide (substance active et DMST). Les résultats indiquent, pour l'ensemble des *scenarii* simulés, que ni le tolylfluanide, ni le DMST ne sont susceptibles de dépasser 1 ng.L⁻¹ dans les eaux souterraines (Efsa, 2005).

Depuis la publication des conclusions de l'évaluation communautaire du tolylfluanide en 2005, la Finlande a rédigé un *addendum* en date du 20 février 2008, spécifique au métabolite DMS (Finnish Food Safety Authority Evira, 2008).

Des études du devenir et du comportement, du tolylfluanide radiomarqué sur un atome de carbone d'un des groupements méthyle du N,N-diméthylsulfamide ont été réalisées dans des sols et des systèmes eau / sédiment. Des études d'adsorption, désorption et mobilité dans les sols ainsi que des études de dégradation dans l'eau ont aussi été réalisées avec du DMS radiomarqué. Ces études ont été réalisées par le producteur du tolylfluanide dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques dans l'Union européenne et évaluées par la Finlande comme État membre rapporteur. *In fine*, ces études complémentaires indiquent que, dans les sols, le tolylfluanide se dégrade rapidement en DMST, puis en acide 4-(diméthylaminosulfonylamino) benzoïque pour former ensuite le DMS qui se minéralise essentiellement (CO₂) et, dans une moindre mesure, se métabolise en plusieurs molécules polaires.

⁶ FOrum for Co-ordination of pesticide fate models and their Use (<http://eusoils.jrc.ec.europa.eu/projects/focus-dg-sante>)

Selon les données de ces études, l'estimation de la demi-vie du DMS dans les sols est comprise entre 36 et 588 jours en fonction du type de sol. Sa dégradation dans les systèmes eau / sédiment est très lente. C'est une molécule très soluble dans l'eau et très polaire. À 20°C et à pH 7, la solubilité dans l'eau du DMS est de 140 g.L⁻¹ et le coefficient de partage octanol / eau (log K_{OW}) est de - 0,8. En conséquence, les paramètres habituels d'adsorption du DMS dans les sols n'ont pas pu être mesurés. La forte mobilité du DMS dans les sols est corroborée par le calcul des concentrations prévisibles dans les eaux souterraines. Selon les *scenarii* européens FOCUS, celles-ci peuvent atteindre 10 µg.L⁻¹ par simulation de l'utilisation du tolylfluanide sur la vigne (Finnish Food Safety Authority Evira, 2008).

3.4. Toxicité du DMS

Des résumés d'études toxicologiques non publiques concernant le DMS figurent dans un *addendum* s'inscrivant dans le cadre de l'évaluation communautaire du tolylfluanide (Finnish Food Safety Authority Evira, 2008). Les principales conclusions sont :

- Une faible toxicité aiguë mise en évidence par une DL₅₀ supérieure à 2 000 mg.kg p.c.⁻¹ issue d'une étude chez le rat ;
- Une étude de toxicité sur le court terme (28 jours) chez le rat ne permettant pas de fixer une dose sans effet du fait de données d'histopathologie manquantes ;
- S'agissant de la génotoxicité, les études *in vitro*, consistant en un test d'Ames et un essai de mutation génique sur cellules de mammifères, sont négatives. Néanmoins, le test microyaux *in vivo* réalisé chez la souris n'a pas été interprétable, du fait des doutes sur l'exposition de la moelle osseuse au produit testé. En conséquence, il n'a pas été possible de conclure sur d'éventuels effets clastogènes ou aneugènes du DMS.

Une recherche bibliographique étendue⁷ n'amène pas de résultat complémentaire de nature à estimer une dose journalière admissible pour le DMS rendant alors impossible le calcul d'une V_{MAX}.

3.5. Évolution des concentrations en DMS dans les filières de production d'EDCH

Schmidt *et al.* (2008) ont détecté la présence de DMS dans des eaux souterraines (concentration médiane de 130 ng.L⁻¹), des eaux superficielles et des EDCH en Allemagne. Ils ont aussi étudié le devenir du DMS dans les procédés de potabilisation en réalisant des expériences en laboratoire et en mesurant les concentrations en DMS en entrée et en sortie des différentes étapes de traitement de trois filières de production d'EDCH.

3.5.1. Clarification

Les expériences de coagulation-floculation-décantation réalisées en laboratoire (jar-test) avec une EDCH dopée en DMS (20 µg.L⁻¹) et avec deux doses de chlorure ferrique ou du polychlorure d'aluminium (5 et 10 mg.L⁻¹ de Fe ou Al) n'ont montré aucune diminution significative de la concentration en DMS (Schmidt *et al.*, 2008).

3.5.2. Adsorption sur charbon actif

Les propriétés physico-chimiques du DMS (pKa, log K_{OW} et solubilité ; cf. Tableau 1) indiquent que cette molécule est difficile à éliminer par adsorption sur charbon actif. La comparaison des courbes de percée de mini-colonnes de charbon actif en grains (Filtrisorb F300, Chemviron) alimentées par une EDCH dopée avec du DMS (25 µg.L⁻¹) et deux pesticides témoins (atrazine et isotoproturon) ont permis de confirmer que la filtration sur charbon actif ne peut pas être envisagée pour éliminer le DMS dans les unités de production d'EDCH (Schmidt *et al.*, 2008).

⁷ Les bases de données consultées sont SCOPUS, PUBMED et TOXNET.

Par ailleurs, il a été montré que la mise en contact d'eau contenant des molécules azotées avec du charbon actif peut conduire à la formation de composés nitrosés comme la nitroso-morpholine à partir de la morpholine ou de la NDMA à partir de la diméthylamine (Padhye *et al.*, 2010, Padhye *et al.*, 2011). La formation de dérivés nitrosés à partir du DMS au contact du charbon actif ne semble pas avoir été étudiée.

3.5.3. Filtration membranaire

Les taux de rejet en DMS ($76 \pm 6 \%$) obtenus à partir d'essais de filtration membranaire réalisés en laboratoire avec une membrane de nanofiltration (NF-90, Dow-FilmTec, débit transmembranaire égal à $70 \text{ L.m}^{-2}.\text{h}^{-1}$) indiquent que la nanofiltration n'est pas un procédé adapté pour l'élimination du DMS dans les usines de production d'EDCH (Schmidt *et al.*, 2008).

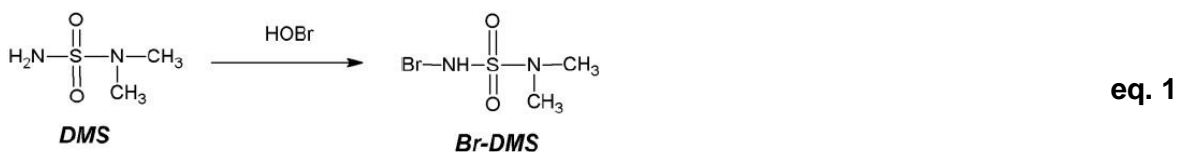
3.5.4. Oxydation chimique par l'ozone

Schmidt et Brauch (2008) ont montré pour la première fois que le DMS est susceptible de former de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) par réaction du DMS avec l'ozone lors du traitement de l'EDCH avec des rendements molaires compris entre 29 de 52 %. Les concentrations de NDMA dans les eaux après ozonation observées par les auteurs sont comprises entre $1,9$ et 310 ng.L^{-1} . C'est cette observation qui a conduit au retrait de la mise sur le marché du tolylfluanide en Allemagne puis dans d'autres pays de l'Union européenne *via* la décision de la commission du 4 mai 2007.

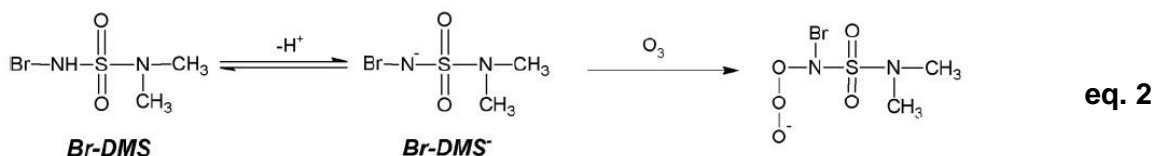
En réalisant les expériences d'ozonation avec des solutions de DMS préparées dans l'eau ultra-pure tamponnée à pH 7 (tampon phosphates), von Gunten *et al.* (2010) ont montré que la formation de NDMA n'est possible qu'en présence d'ions bromure et même aux faibles concentrations (15 à $20 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$) couramment rencontrées dans les eaux naturelles. Ces auteurs ont proposé le mécanisme réactionnel de formation de NDMA ci-dessous dans lequel les ions bromure jouent un rôle de catalyseur.

Dans une première étape, l'ion bromure (Br^-) est oxydé par l'ozone (O_3) pour former l'acide hypobromeux (HOBr) ou l'ion hypobromite (OBr^-) en fonction du pH.

L'acide hypobromeux réagit ensuite avec le DMS ou son anion pour former une bromamine selon l'équation 1 (eq. 1).

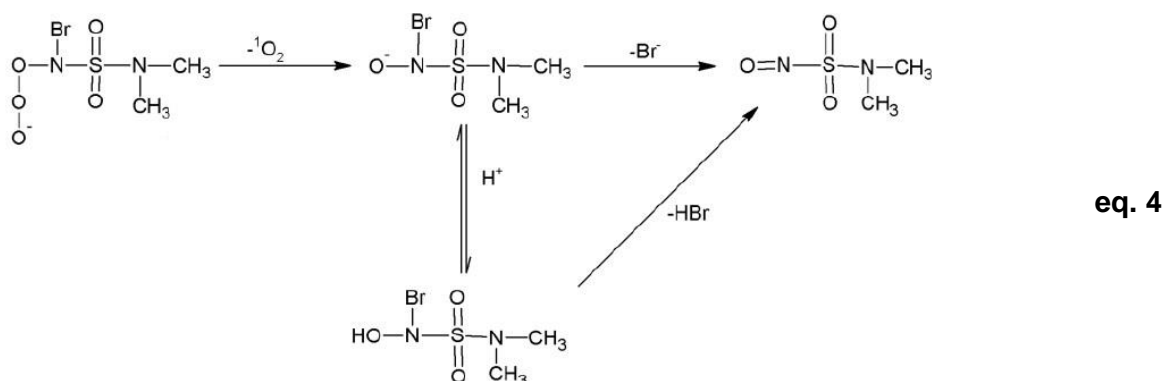
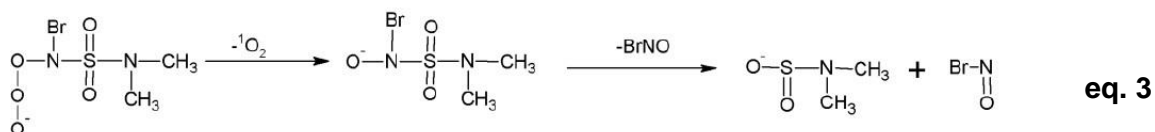


L'anion Br-DMS réagit ensuite avec l'ozone suite à une déprotonation selon l'équation 2 (eq. 2).



Le produit de réaction de l'équation 2 perd l'oxygène singulet et peut réagir selon deux voies :

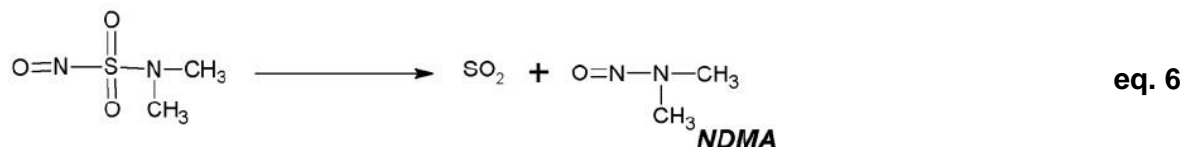
- perte de l'halogénure de nitrosyle (eq. 3) ;
- perte de l'halogénure ou de l'acide hydrohalogéné (eq. 4).



Le nitrohalogénure s'hydrolyse pour former de l'acide nitreux (HNO₂) qui est ensuite rapidement oxydé en nitrate par l'ozone selon l'équation 5 (eq. 5).



La réaction décrite par l'équation 4 conduit à un nitrosodiméthylsulfamide qui forme de la NDMA par réarrangement moléculaire (élimination du groupement SO₂).



Le mécanisme de formation de NDMA par ozonation du DMS en présence d'ions bromure proposé par von Gunten *et al.* (2010) a été confirmé récemment par des méthodes de chimie quantique (Trogolo *et al.*, 2015).

En conclusion, l'ozonation d'une ressource en eau contenant du DMS conduit à la formation de NDMA en présence d'ions bromure (≥ 15 à 20 µg L⁻¹) avec des rendements molaires pouvant atteindre 52 à 54 % (Schmidt et Brauch, 2008; von Gunten *et al.*, 2010).

Une concentration dans l'eau avant ozonation de 0,23 µg.L⁻¹ de DMS peut donc potentiellement conduire, après traitement à l'ozone et en présence d'ions bromure, à une concentration en NDMA dans l'eau traitée de 74 ng.L⁻¹.

3.5.5. Oxydation chimique par le dioxyde de chlore

Schmidt *et al.* (2008) n'ont pas observé une diminution significative de la concentration en DMS après un temps de contact de 96 h avec le dioxyde de chlore ([DMS]₀ = 20 µg.L⁻¹ ; [ClO₂] = 0,1 et 0,4 mg.L⁻¹, pH 7,0 et 8,0).

3.5.6. Oxydation chimique par le chlore

Schmidt *et al.* (2008) ont montré que la chloration d'une solution de DMS dans l'eau pure ($[DMS]_0 = 17 \mu\text{g.L}^{-1}$; $[Cl_2] = 0,6 \text{ mg Cl}_2.\text{L}^{-1}$) conduit à des rendements de transformation du DMS de 50 % après 2 h de réaction et supérieurs à 99 % après 8 h.

Cette transformation totale du DMS a aussi été observée sur une usine de production d'EDCH après l'étape de chloration. Ces auteurs ont aussi montré que la dégradation du DMS par chloration ne conduit pas à la formation de NDMA.

3.5.7. Désinfection UV

L'irradiation d'une EDCH dopée en DMS ($20 \mu\text{g.L}^{-1}$) à des doses UV à 254 nm égales à 990 et 30 000 J.m^{-2} (soit 2,5 et 75 fois la dose de 400 J.m^{-2} recommandée pour la désinfection UV) a été sans effet sur la concentration en DMS (Schmidt *et al.*, 2008).

3.5.8. Conclusions

Au regard des données disponibles de la littérature, seuls les procédés de traitement mettant en jeu une oxydation chimique (excepté le dioxyde de chlore) présentent une efficacité vis-à-vis du DMS.

Cependant, la présence de DMS dans les ressources en eau utilisées pour la production d'EDCH peut conduire à la production de NDMA lors de l'étape d'ozonation.

3.6. Caractéristiques de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA)

3.6.1. Identité de la molécule et propriétés physico-chimiques

La N-Nitrosodiméthylamine (NDMA) est une molécule de la famille des nitrosamines classée « probablement cancérigène chez l'Homme (2A) » (IARC, 1978).

Elle résulte particulièrement de réaction des nitrates et des nitrites avec les amines. Les principales propriétés physico-chimiques de la NDMA sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Principales données physico-chimiques de la NDMA d'après US EPA (2014).

N° CAS	62-75-9
Formule chimique brute	$\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$
Formule développée	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{NO} \end{array}$
Masse molaire (g/mol)	74,1
Point d'ébullition (° C)	154
Coefficient de partage octanol / eau ($\log K_{OW}$)	- 0,57
Solubilité dans l'eau à 25°C (g.L^{-1})	miscible
Pression de vapeur à 25°C (Pa)	360
Constante de la loi de Henry à 20°C et pH 7 ($\text{Pa.m}^3.\text{mol}^{-1}$)	$2,67.10^{-2} - 1,09.10^{-1}$

3.6.2. Sources d'exposition aux nitrosamines et à la NDMA

Les principales sources externes de nitrosamines sont représentées par :

- certains produits alimentaires comme les produits de salaison, les poissons fumés ou la bière : elles peuvent se former en milieu acide, lors de la préparation des aliments ou pendant leur conservation, à partir des nitrites ou d'oxydes d'azote ainsi qu'à partir d'amines secondaires ou d'acides aminés présents sous forme de protéines ;
- les cosmétiques dans lesquels elles se forment par réaction entre les nitrites et des acides aminés ;
- le tabac dans lequel les nitrosamines se forment au cours du séchage par nitrosation des alcaloïdes tels que la nicotine et ses dérivés ;

- les milieux professionnels comme l'industrie de transformation du poisson, l'industrie des savons et détergents, l'industrie du caoutchouc, l'industrie des colorants, les tanneries, les fonderies ainsi que la fabrication et l'utilisation de pesticides, d'amines et d'antigel ;
- les nitrosamines peuvent être produites pendant la phase de vulcanisation, à partir de groupements aminés secondaires issus de la décomposition de certains accélérateurs de vulcanisation et, d'autre part, de composés nitrés ou nitrosés ajoutés aux mélanges, pour retarder la vulcanisation des caoutchoucs mis au contact des aliments qui peuvent libérer des nitrosamines dans les aliments ;
- lors de la dégradation de la diméthylhydrazine qui entre dans la composition de combustible de propulseurs notamment pour les fusées, ainsi que dans divers autres contextes industriels.

Dans l'EDCH, les principales origines de la NDMA sont liés à :

- des impuretés de certains pesticides ;
- des sous-produits formés lors de la mise en œuvre de certains produits ou procédés de traitement de l'eau :
 - produit de la réaction de l'ozone avec le DMS (cf. paragraphe 3. 5.4.) ;
 - peut aussi être formée lors de l'ozonation d'autres précurseurs (Marti *et al.*, 2015) : le daminozide, le 1,1-diméthylhydrazine (UDMH), le diméthylthiocarbamate, le bleu de méthylène, le N,N-diméthyl-p-phénylènediamine (DMPD), le 1,1,1',1'-tétraméthyl-4,4'-(méthylènedi-p-phénylène)disemicarbazide (TMDS), le 4,4'-hexaméthylènebis(1,1-diméthylsemicarbazide) (HDMS) et le chlorure de poly(diallyldiméthylammonium) (poly-DADMAC, coagulant utilisé en traitement de l'EDCH) ;
 - produit de réaction lors de la chloration des eaux usées avant recharge des nappes souterraines ou lors de la chloration des eaux (non autorisée pour les EDCH en France) ont été associés à la formation de NDMA ;
 - interaction d'agents chlorés avec des groupes fonctionnels diméthylamine de certains polymères utilisés pour la fabrication des résines anioniques (OMS, 2017, Afssa, 2007b).

3.6.3. Procédés de traitement permettant de diminuer les concentrations en NDMA dans les EDCH

Il existe peu de procédés de traitement de l'EDCH permettant de réduire les concentrations en NDMA (Sgroi *et al.*, 2018). La clarification est inefficace sauf s'il se produit une éventuelle biodégradation lors de l'étape de filtration sur sable. L'adsorption sur charbon actif est inefficace car cette molécule est très polaire. Par ailleurs, la NDMA est la plus petite molécule dans la famille des nitrosamines ; sa taille explique majoritairement pourquoi, parmi les procédés de filtration membranaire, seules la nanofiltration et l'osmose inverse présentent une relative efficacité avec des rendements de l'ordre de 10 % et 50 % respectivement.

La NDMA peut être photolysée par irradiation UV et conduire à la formation de plusieurs sous-produits de photodégradation dont la diméthylamine, des ions nitrite ainsi que d'autres produits de dégradation (ions nitrate, formaldéhyde, formiate et méthylamine) (Sgroi *et al.*, 2018). Une dose de rayonnements UV de 10 000 J.m⁻² à la longueur d'onde de 254 nm est nécessaire pour obtenir un abattement de 90 % de la concentration en NDMA. Les doses UV couramment appliquées pour la désinfection des EDCH (400 J.m⁻² à 254 nm) ne permettent pas d'obtenir une diminution significative de la concentration en NDMA.

Les valeurs des constantes cinétiques de réaction de l'ozone moléculaire ($k_{O_3} = 0,052 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) et des radicaux hydroxyles ($k_{HO^\bullet} = 4,3 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (Sharma, 2012) indiquent que la NDMA formée lors d'une ozonation de précurseurs comme le DMS est relativement stable en présence d'une concentration résiduelle en ozone dissous, permettant ainsi une accumulation de NDMA dans le milieu réactionnel. Une désinfection par le dioxyde de chlore ($k_{ClO_2} < 0,001 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) ne diminue pas

la concentration en NDMA et la chloration finale n'a également aucun effet sur la concentration en NDMA car la NDMA est un sous-produit final de chloration.

3.6.4. Concentrations en NDMA dans les eaux destinées à la consommation humaine en France

Après interrogation de la base SISE-Eaux pour les EDCH, aucun résultat de dosage de NDMA n'est disponible à ce jour pour la période 2010-2017 (Ministère chargé de la santé – ARS – SISE-Eaux). Les principales caractéristiques des extractions sont disponibles en annexe II.

En 2013, le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN), dans le contexte d'une campagne nationale de dosage des nitrosamines dans les EDCH, a analysé 386 échantillons issus de captages et 299 échantillons d'EDCH. Les analyses de NDMA ont été réalisées après extraction sur phase solide puis couplage entre la chromatographie liquide et la spectrométrie de masse en tandem avec une limite de quantification de 5 ng.L⁻¹.

Cette molécule a été quantifiée une fois dans un échantillon d'eau brute utilisée pour produire de l'EDCH (72 ng.L⁻¹) et trois fois dans des échantillons d'eaux traitées (maximum : 14 ng.L⁻¹) (Anses, 2013b).

En 2013, le laboratoire d'hydrologie de Nancy (LHN) avait analysé 166 échantillons d'eaux embouteillées sans observer de concentrations en nitrosamines supérieures aux limites de quantification (5 ng.L⁻¹).

3.6.5. Données de toxicité chez l'animal et valeurs de référence de la NDMA

Les données toxicologiques concernant la NDMA proviennent de la base Toxnet/NDMA et de l'ATSDR (1989, 2010). La NDMA, rapidement et fortement absorbée (> 90 %) après ingestion, présente une large distribution, un passage foeto-placentaire et un passage dans le lait maternel. Son élimination est essentiellement urinaire et respiratoire (approximativement 60 % en 24 h sous forme de CO₂).

La DL₅₀ de la NDMA est de 27 à 41 mg.kg p.c.⁻¹ chez le rat, ce qui la classe parmi les substances très toxiques en cas d'ingestion (ACGIH, 1991). Après exposition orale répétée à court terme (3 semaines à un mois), des effets hépatiques souvent associés à une diminution de la survie ont été observés chez plusieurs espèces de mammifères (rats, souris, cochons d'Inde, singes,...). De plus, une congestion au niveau de divers organes (reins, poumons, rate et myocarde) a été observée chez le rat, ainsi que des hémorragies gastro-intestinales.

La revue exhaustive de Buist *et al.* (2015) classe la NDMA (moyenne de 26 tests d'Ames) respectivement aux 6^e et 7^e rangs des 9 nitrosamines volatiles pour son pouvoir mutagène et carcinogène.

La toxicité sur la reproduction chez le rat, après ingestion par l'eau de boisson, est observée dès 0,02 mg/kg p.c./j. Les effets cancérigènes hépatotoxiques et mortels sur des courtes périodes dès 7 jours et jusqu'à 28 jours concernent toutes les espèces testées depuis la souris jusqu'au singe. Après administration chronique par voie orale, la NDMA induit des tumeurs dans le foie et dans de nombreux autres organes. Les organes cibles sont le système hépatique, les poumons et les reins (Buist *et al.*, 2015). Les mécanismes de mutation caractérisés sont la formation de bases méthylées : la 6-O-méthylguanidine dans 32 organes chez le singe et la 7N-méthylguanidine dans 65 % des adduits durant l'exposition au NDMA. Les effets toxiques sont dépendants d'une activation par les CYP2E1 (conversion métabolique par α -hydroxylation).

La NDMA est génotoxique *in vivo* et *in vitro* et il existe suffisamment de preuves de sa cancérogénicité (OMS, 2008). Pour l'établissement de valeurs de référence pour la NDMA (Table III), l'étude pivot la plus souvent utilisée est celle du groupe anglais Peto-Brantom (Peto *et al.*, 1984, 1991a, 1991b, Brantom, 1983). Elle a montré une relation dose-effet du NDMA (15 doses testées) et a permis de calculer une DJT (BMD₀₅) de 18 μ g.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ correspondant à la dose tumorigène 5 % (DT₀₅: dose donnant une augmentation significative des cancers des voies biliaires chez le rat femelle). Ces valeurs ont été utilisées par Santé Canada (2011), et l'OMS

(2008) qui ont établi un excès de risque de cancer de 1 à la dose de 360 µg NDMA/kg p.c./j (ou un niveau de risque de 10⁻⁶ avec une dose journalière d'exposition de 3,6.10⁻⁴ µg/kg p.c./j) et pour l'US EPA (2014) à 51 (mg.kg pc.⁻¹.j⁻¹)⁻¹.

Pour l'EFSA, qui a produit l'évaluation la plus récente, une BMDL₁₀ de 0,027 mg.kg p.c.⁻¹.j⁻¹ a été calculée (Efsa, 2017).

En conclusion, la cancérogénicité de la NDMA est attestée chez l'animal pour plusieurs voies d'exposition, y compris l'ingestion. Ainsi, le CIRC a classé cette molécule comme **probablement cancérogène chez l'Homme** (2A) (IARC, 1978).

En France, la réglementation applicable à l'EDCH ne prévoit pas de disposition pour les nitrosamines en général et pour la NDMA en particulier.

Le tableau III résume les valeurs de référence de la NDMA au niveau international et les principales données et hypothèses associées à leur élaboration.

Tableau III : Valeurs de référence de la NDMA au niveau international.

Organisme	Étude toxicologique	Point de départ	Excès de risque individuel	Hypothèses de la valeur limite dans l'eau de boisson	Valeur limite dans l'eau de boisson
US EPA (1987)	Tumeurs hépatiques rat femelle <i>Peto et al.</i> (1984)	ERU ⁸ 51 (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	10 ⁻⁶	Masse corporelle : 70 kg consommation hydrique : 2 L/j	0,7 ng.L ⁻¹
UBA (Allemagne)	Lutz (1999) <i>Tricker et al.</i> (1991)	-	-	Non précisé	10 ng.L ⁻¹
OEHHA (2006) (Californie, USA)	Tumeurs biliaires rat femelle <i>Peto et al.</i> (1991a)	ERU 12,8 (mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	10 ⁻⁶	Masse corporelle : 70 kg consommation hydrique : 2 L/j	3 ng.L ⁻¹
OMS (2008)	Cystadénomes biliaires rat femelle Brantom (1983) <i>Peto et al.</i> (1984) <i>Peto et al.</i> (1991a) <i>Peto et al.</i> (1991b)	ERU 2,77.10 ⁻³ (µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	10 ⁻⁵	Masse corporelle : 60 kg Consommation hydrique : 2 L/j	100 ng.L ⁻¹
Santé Canada (2011)	Cystadénomes biliaires (a) et carcinomes (b) rat mâle et femelle Brantom (1983) <i>Peto et al.</i> (1991a) <i>Peto et al.</i> (1991b)	(a) ERU [2,28.10 ⁻³ ; 3,09.10 ⁻³] (µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹ (b) ERU [5,57.10 ⁻³ ; 1,04.10 ⁻²] (µg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹) ⁻¹	10 ⁻⁵	Masse corporelle : 70 kg Consommation hydrique : 1,9 L/j	40 ng.L ⁻¹
Fitzgerald <i>et al.</i> (2007) (Australie)	Carcinomes hépatocellulaires et hémangiosarcomes rat mâle et femelle	mBMD ₀₅ ⁹ [0,02 ; 0,028]			

⁸ ERU : Excès de risque unitaire

⁹ mBMD₀₅ : « benchmark dose » moyenne associée à une « benchmark response » de 5 %

	Brantom (1983) Peto <i>et al.</i> (1991a) Peto <i>et al.</i> (1991b)	mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹ FI = 3 000 – 5 000 TDI [4,0 ; 9,3] ng.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹			
Efsa (2017), SCCS (2012)	Tumeurs hépatiques, testiculaires et pulmonaires Synthèse de 5 études toxicologiques par voie orale chez le rat d'une durée d'exposition de 30 à 104 semaines	BMDL ₁₀ 0,027 mg.kg p.c. ⁻¹ .j ⁻¹			

3.7. Évaluation de la notion de « pertinence » du N,N- diméthylsulfamide dans les eaux destinées à la consommation humaine

L'Anses conduit actuellement une expertise sur les métabolites pertinents en réponse à une saisine de la DGS, avec l'aide du GT « Métabolites pertinents de pesticides » dont les travaux portent sur la définition et l'établissement des critères d'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les EDCH. Le GT a défini l'objectif et propose la définition suivante, sans préjudice des conclusions finales de l'expertise :

- la notion de pertinence doit être liée aux objectifs qui lui sont attribués : niveau d'information requis dans une procédure d'homologation, protection de la santé du consommateur, protection de la ressource, protection des organismes aquatiques, *etc.*
- la notion de « pertinence EDCH » doit être guidée par un objectif de protection de la santé du consommateur et propose de définir un métabolite « pertinent EDCH » comme suit :
« un métabolite de pesticides est jugé pertinent dans les EDCH s'il y a lieu de considérer qu'il possède des propriétés intrinsèques comparables à celles de la substance active en ce qui concerne son activité cible pesticide ou qu'il engendre (lui-même ou ses produits de transformation) un risque sanitaire inacceptable pour le consommateur ».

Par ailleurs, les travaux de ce GT ont abouti à l'élaboration d'un logigramme décisionnel en cours de validation au sein de l'Anses (Anses, 2017).

Considérant l'impossibilité de calculer une V_{MAX} pour le DMS (métabolite de pesticide) dans les EDCH, le GT « ERS EDCH II » a appliqué le logigramme.

Considérant :

- sa transformation dans une filière de traitement des EDCH en une molécule présentant une toxicité pour l'Homme ;
- l'absence de données relatives à la génotoxicité,

en suivant le logigramme établi par l'Anses, et en son état actuel, le DMS est considéré comme « pertinent dans les EDCH » et par conséquent la limite de qualité réglementaire fixée à 0,1 µg.L⁻¹ dans les EDCH doit lui être appliquée.

3.8. Conclusions du CES « Eaux »

Le GT ERS EDCH II

- rappelle que la notion de valeur sanitaire maximale (V_{MAX}) est définie dans l'avis de l'Afssa du 8 juin 2007 à partir de la dose journalière admissible (DJA) d'une molécule de pesticide ou de métabolite de pesticide (Afssa, 2007a). Cette démarche s'inspire de la définition des valeurs guides pour l'eau de boisson proposées par l'Organisation mondiale de la santé en 2004 et actualisée en 2017 (OMS, 2017). Une différence entre les deux démarches réside dans le choix du pourcentage d'allocation de la DJA à l'exposition hydrique qui était, pour l'OMS, de 10 % en 2004 puis de 20 % à partir de 2008 et qui est de 10 % à l'Anses pour les pesticides (Afssa, 2007c) ;
- ne peut établir de V_{MAX} pour le DMS car les données toxicologiques sont parcellaires et qu'aucune DJA n'est disponible ;
- indique que l'application de la méthodologie de l'Anses, en cours de validation, pour évaluer la « pertinence » des métabolites de pesticides dans les EDCH conduirait à classer le DMS comme « pertinent » pour les EDCH. De fait, la limite de qualité de 0,1 $\mu\text{g}/\text{L}$ définie dans le code de la santé publique pour les métabolites pertinents de pesticides sans fondement sanitaire s'appliquerait pour ce métabolite ;
- rappelle qu'en présence d'une étape d'ozonation au sein d'une filière de production d'EDCH, et particulièrement en présence d'ions bromure même à faible concentration (de l'ordre de 15 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), une concentration dans l'eau avant ozonation de 0,1 et 0,23 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ de DMS peut conduire respectivement à la formation d'environ 32 et 74 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ de NDMA¹⁰ ;
- observe que les valeurs limites de la NDMA dans les EDCH, établies au niveau international, sont comprises entre 0,7 et 100 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, sans préjuger de leur éventuelle actualisation sur la base de données plus récentes ;
- recommande, en cas de détection de tolylfluanide, de dichlofluanide, de DMS et de leurs autres métabolites dans les ressources utilisées pour l'EDCH, de procéder à une évaluation globale du système de production d'EDCH et notamment :
 - de poursuivre et renforcer les campagnes d'analyse portant sur ces molécules au niveau des ressources en eau brute et en sortie de traitement ;
 - de réaliser des campagnes d'analyses portant sur les ions bromure dans les eaux brutes et sur la NDMA dans l'EDCH ;
 - en présence d'une étape d'ozonation dans la filière de traitement, et dans l'attente des conclusions de l'évaluation globale du système de production d'EDCH, d'adapter le taux de traitement sans toutefois que puisse être compromise la qualité sanitaire de l'eau produite ;
 - de rechercher des ressources alternatives non contaminées.

¹⁰ Cette estimation est obtenue sur la base de l'hypothèse d'une réaction mole à mole et d'un rendement de formation maximal de 54 % de NDMA à partir de DMS par réaction avec l'ozone issu des données publiées par von Gunten *et al.* (2010).

- rappelle :

- qu'il convient d'assurer au maximum la préservation de la qualité des ressources en eau utilisées pour la production d'EDCH en réalisant notamment les procédures administratives des périmètres de protection des captages d'EDCH ;
- qu'il convient de mettre en œuvre, dans les meilleurs délais possibles, les moyens permettant de ramener la concentration en pesticides ou en métabolites pertinents dans les EDCH, au moins au niveau de la limite de qualité de 0,1 µg.L⁻¹.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES « Eaux ».

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

N,N-diméthylsulfamide, eau de boisson
N,N-dimethylsulfamide, drinking-water

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH. 1991. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. In *ACGIH, 1128*, edited by 6th ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.
- Afssa. 2007a. Avis de l'Afssa du 8 juin 2007 relatif à l'évaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Saisine 2004-SA-0069. Pages 189 à 217. <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-LimitesRef.pdf>.
- Afssa. 2007b. Avis du 24 avril 2007 relatif à des utilisations de produits phytopharmaceutiques contenant du tolylfluanide susceptibles de conduire à une contamination des eaux de boisson et pour réaliser une évaluation quantitative du risque pour le consommateur. Maisons-Alfort: Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- Afssa. 2007c. Evaluation des risques sanitaires liés aux situations de dépassement des limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine. Juin 2004 à avril 2007. ISBN 978-2-11-095843-3. 250 p.
- Anses. 2013a. "Evaluation des risques liés aux résidus de pesticides dans l'eau de distribution. Contribution à l'exposition alimentaire totale. Rapport d'étude scientifique. Septembre 2013. ISBN 978-2-11-138285-5. 214 p. <http://www.observatoire-pesticides.fr/upload/bibliotheque/230206191572191620118401138686/GRP-Ra-PesticidesEau.pdf>."
- Anses. 2013b. *Campagne nationale d'occurrence de polluants émergents dans les eaux destinées à la consommation humaine : Perchlorates et Nitrosamines*. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Anses. 2017. Note intermédiaire de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'évaluation de la pertinence des métabolites de pesticides dans les eaux destinées à la consommation humaine. Non publié.
- ATSDR. 1989. Toxicological Profile for N-Nitroso-n-Methylamine. : Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ATSDR. 2010. Addendum to the Toxicological Profile for N-Nitroso-n-Propylamine. : Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Bayer CropScience. 2007. Document de synthèse du dossier tolylfluanide. Période novembre 2006 à mars 2007.
- Brantom, P.G. 1983. "Dose-response relationships in nitrosamine carcinogenesis." Ph.D. thesis, University of Surrey, British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Carshalton, Surrey, U.K.
- Buist, H. E., S. Devito, R. A. Goldbohm, R. H. Stierum, J. Venhorst, et E. D. Kroese. 2015. "Hazard assessment of nitrosamine and nitramine by-products of amine-based CCS: Alternative approaches." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 71 (3):601-623. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.01.017>.
- Efsa. 2005. "Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tolylfluanid." *EFSA Journal* 3 (4):29r-n/a. doi: 10.2903/j.efsa.2005.29r.
- Efsa. 2017. "Re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives." *EFSA Journal* 15 (6). doi: 10.2903/j.efsa.2017.4786.
- Finnish Food Safety Authority Evira. 2008. European Commission. Peer review programme. Tolyfluanid metabolite N,N-dimethylsulfamide. Volume 3. Report and proposal decision. Rapporteur member state : Finland.
- Fitzgerald, D. J., et N. I. Robinson. 2007. "Development of a tolerable daily intake for N-nitrosodimethylamine using a modified benchmark dose methodology." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues* 70 (19):1670-1678. doi: 10.1080/15287390701434844.
- IARC. 1978. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Some N-nitroso compounds. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Lutz, W. K. 1999. "Carcinogens in the diet vs. overnutrition. Individual dietary habits, malnutrition, and genetic susceptibility modify carcinogenic potency and cancer risk." *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 443 (1-2):251-258. doi: 10.1016/S1383-5742(99)00022-8.
- Marti, E. J., A. N. Pisarenko, J. R. Peller, et E. R. V. Dickenson. 2015. "N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation from the ozonation of model compounds." *Water Research* 72:262-270. doi: 10.1016/j.watres.2014.08.047.
- OEHHA. 2006. Public Health Goal for N-Nitrosodimethylamine in Drinking Water. California Environmental Protection Agency: Pesticide and Environmental Toxicology Branch. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

- OMS. 2008. N-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva: World Health Organization.
- OMS. 2017. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. ISBN 978-92-4-154995-0. 631 p. : Organisation mondiale de la santé.
- Padhye, L. P., B. Hertzberg, G. Yushin, et C. H. Huang. 2011. "N -nitrosamines formation from secondary amines by nitrogen fixation on the surface of activated carbon." *Environmental Science and Technology* 45 (19):8368-8376. doi: 10.1021/es201696e.
- Padhye, L., P. Wang, T. Karanfil, et C. H. Huang. 2010. "Unexpected role of activated carbon in promoting transformation of secondary amines to N -nitrosamines." *Environmental Science and Technology* 44 (11):4161-4168. doi: 10.1021/es903916t.
- Peto, R., R. Gray, P. Brantom, et 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 or hamsters)." *IARC scientific publications* (57):627-665.
- Peto, R., R. Gray, P. Brantom, et P. Grasso. 1991a. "Effects on 4080 Rats of Chronic Ingestion of N-Nitrosodiethylamine or N-Nitrosodimethylamine: A Detailed Dose-Response Study." *Cancer Research* 51:6415-6451.
- Peto, R., R. Gray, P. Brantom, et P. Grasso. 1991b. "Dose and Time Relationships for Tumor Induction in the Liver and Esophagus of 4080 Inbred Rats by Chronic Ingestion of A-Nitrosodiethylamine or W-Nitrosodimethylamine." *Cancer Research* 51:6452-6469.
- RIWA. 2015. Rapport annuel 2015 - La Meuse. Maastricht - Pays-Bas: RIWA - Association de Sociétés des Eaux de Rivière Section Meuse.
- Santé Canada. 2011. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique. N-Nitrosodiméthylamine. Ottawa (Ontario): 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.
- SCCS. 2012. Opinion on nitrosamines and secondary amines in cosmetic products. Brussels: Scientific Committee on Consumer Safety. European Commission. Health & Consumers. Directorate D: Health Systems and Products.
- Schmidt, C. K., et H. J. Brauch. 2008. "N,N-dimethylsulfamide as precursor for N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation upon ozonation and its fate during drinking water treatment." *Environmental Science and Technology* 42 (17):6340-6346. doi: 10.1021/es7030467.
- Sgroi, M., F. G. A. Vagliasindi, S. A. Snyder, et P. Roccaro. 2018. "N-Nitrosodimethylamine (NDMA) and its precursors in water and wastewater: A review on formation and removal." *Chemosphere* 191:685-703. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.10.089.
- Sharma, V. K. 2012. "Kinetics and mechanism of formation and destruction of N- nitrosodimethylamine in water - A review." *Separation and Purification Technology* 88:1-10. doi: 10.1016/j.seppur.2011.11.028.
- Tricker, A. R., et R. Preussmann. 1991. "Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential." *Mutation Research/Genetic Toxicology* 259 (3-4):277-289. doi: 10.1016/0165-1218(91)90123-4.
- Trogolo, D., B. K. Mishra, M. B. Heeb, U. Von Gunten, et J. S. Arey. 2015. "Molecular mechanism of NDMA formation from N, N-dimethylsulfamide during ozonation: Quantum chemical insights into a bromide-catalyzed pathway." *Environmental Science and Technology* 49 (7):4163-4175. doi: 10.1021/es504407h.
- US EPA. 2014. Technical Fact Sheet – N-Nitroso-dimethylamine (NDMA). : United States Environmental Protection Agency.
- von Gunten, U., E. Salhi, C. K. Schmidt, et W. A. Arnold. 2010. "Kinetics and mechanisms of N - nitrosodimethylamine formation upon ozonation of N, N -dimethylsulfamide-containing waters: Bromide catalysis." *Environmental Science and Technology* 44 (15):5762-5768. doi: 10.1021/es1011862.

ANNEXE I : PRESENTATION 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.

GRUPE DE TRAVAIL « ERS EDCH II »

Président

M. Yves LÉVI

Membres

M. Edmond CREPPY

M. Fabrice DASSONVILLE

M. Joseph DE LAAT

Mme Laetitia KNOCKAERT

M. Patrick LEVALLOIS

M. Benjamin LOPEZ

M. Jean-Michel MAIXENT

M. Daniel PERDIZ

M. Christophe ROSIN

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT

Mme Bénédicte WELTÉ

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

M. Thomas CARTIER

Secrétariat administratif

Mme Virginie SADÉ

ANNEXE II : MODALITES D'EXTRACTION DE LA BASE DE DONNEES SISE-EAUX

Date de la demande : 25 avril 2017

Extraction de la base de données réalisée le 29 avril 2017 par le Pôle d'Administration des Données sur l'Eau du Ministère chargé de la santé (PADSE)

Principales variables d'extraction

Types d'installation : UDI (unité de distribution) + INS Amont de niveau 1

Usage : AEP (alimentation en eau potable) + PRV (adduction collective privée)

État des installations : ACT (actif)

Années : 2010 à 2016

Type d'eau : S (eau distribuée sans désinfection), T (eau distribuée après désinfection), T1, T2, T3

Motif : CS (contrôle sanitaire)

Paramètres : BR (bromures) ; BRATE (bromate) ; COT (carbone organique total) ; NDMA (N-nitrosodiméthylamine) ; O3 (ozone) ; PH ; TAC ; TLFND (tolyfluanide) ; DMST (diméthylaminosulfotoluidide) ; NDMS (N,N-diméthylsulfamide).

Date de la transmission des résultats : 30 mai 2017

Logiciel utilisé pour le traitement des données : SAS 9.4.