

# Le bromate

## Recommandation

*La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) pour le bromate dans l'eau potable est de 0,01 mg/L (10 µg/L).*

## Identité, utilisation et sources dans l'environnement

L'ion bromate ( $\text{BrO}_3^-$ ) est présent dans un certain nombre de sels, dont les plus communs sont le bromate de potassium et le bromate de sodium. Le bromate de potassium est soluble dans l'eau (7,5 g/100 mL) à 25 °C et il est très stable dans l'eau à la température ambiante. Le bromate n'est pas volatil et ne s'adsorbe que légèrement sur le sol et les sédiments. Étant donné qu'il s'agit d'un agent oxydant fort, il réagit avec la matière organique, ce qui conduit à la formation de l'ion bromure.

Le bromate de potassium est essentiellement utilisé comme agent de maturation dans la farine et comme agent de conditionnement des pâtes à pain. Au Japon, il était auparavant utilisé dans les pâtes de poisson.<sup>1</sup> On peut l'utiliser pour la production du fromage et de la bière. Le bromate de potassium et le bromate de sodium entrent également dans la composition des solutions neutralisantes des nécessaires de permanente à domicile.<sup>2</sup>

Bien qu'il soit improbable que le bromate se forme au cours de la chloration de l'eau, des études réalisées en Grande-Bretagne et aux États-Unis ont montré que les solutions d'hypochlorite de sodium de la qualité utilisée dans le traitement de l'eau pouvaient contenir du bromate comme contaminant. Des données recueillies aux États-Unis indiquaient des concentrations de bromate dans l'eau potable comprises entre <2 et 51 mg/L.<sup>3</sup> Au Royaume-Uni, les concentrations sont allées de 50 à 1 150 mg/L.<sup>4</sup> D'autres chercheurs ont trouvé des concentrations de bromate très supérieures à 10 µg/L dans des solutions d'hypochlorite de sodium.<sup>5</sup> Étant donné que l'activité de la chloration dans ces solutions diminue avec le temps, il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des quantités plus importantes de solution d'hypochlorite de sodium pour obtenir le niveau de désinfection requis. Par conséquent, les niveaux de bromate pourraient être élevés en raison de la stabilité du

bromate lors de l'entreposage à long terme (comme c'est le cas dans les très petites municipalités).

Le bromate n'entre pas dans la composition naturelle de l'eau, mais il peut se former lors de la désinfection de l'eau potable par l'ozone<sup>6</sup> ou par la combinaison d'ozone et de peroxyde d'hydrogène.<sup>7</sup> La concentration de bromure dans l'eau brute est un facteur essentiel de la formation du bromate. Le brome dans les eaux de puits est essentiellement inorganique. Les principales sources naturelles de bromure dans les eaux souterraines sont l'intrusion d'eau salée et la dissolution du bromure qui peut se trouver dans les roches sédimentaires.<sup>8</sup> Les effluents d'eaux usées urbaines et industrielles ainsi que l'écoulement des eaux provenant des routes et des terres cultivées peuvent également contribuer à la présence de niveaux élevés de bromure dans les eaux de surface.<sup>8</sup>

## Exposition

Pour la majorité des Canadiens, il est improbable que l'exposition au bromate soit significative, car relativement peu de stations de traitement d'eau utilisent l'ozone pour la désinfection au Canada (à l'exception de celles du Québec). Il se peut que cela change lorsque les installations chercheront d'autres options pour remplacer la chloration, ce qui pourra conduire à la formation d'autres sous-produits de désinfection (SPD) toxiques.

La présence de bromure dans l'eau est nécessaire à la formation du bromate. Le bromure présent dans l'eau engendre une désintégration catalytique de l'ozone et conduit à la formation d'un produit intermédiaire, l'hypobromite ( $\text{OBr}^-$ ). L'hypobromite est prédominant à des valeurs de pH élevées (pH > 8); à des valeurs de pH moindres, la formation d'acide hypobromeux ( $\text{HOBr}$ ) augmente. L'hypobromite réagit ensuite avec une dose excessive d'ozone pour former le bromate. L'acide hypobromeux ne réagit pas avec l'ozone; de ce fait, à faible pH, il ne se forme pas de bromate. En présence de matière organique, le  $\text{HOBr}$  conduit à la formation de composés organiques bromés, tels le bromoforme, les acides monobromoacétique et dibromoacétique, le dibromoacétonitrile, la bromopicrine et plus particulièrement le bromure de cyanogène.<sup>6,9</sup>

On n'a trouvé aucune donnée de surveillance concernant les bromures dans les eaux brute et potable au Canada. Krasner *et al.*<sup>10</sup> ont mesuré les concentrations de bromure dans l'eau traitée (après désinfection finale mais avant distribution) de 35 pourvoyeurs d'eau potable aux États-Unis. Les valeurs médianes trimestrielles variaient entre 0,07 et 0,1 mg/L (plage globale de <0,01 à 3,00 mg/L). Il existait généralement une bonne corrélation entre la concentration de bromure et la concentration de chlorure, la concentration de bromure étant d'environ 0,0031 fois la concentration de chlorure.<sup>10</sup> Lors d'une autre étude, les niveaux de bromure variaient entre 0,33 et 0,48 mg/L dans une eau brute du nord de la Californie recevant une infiltration d'eau de mer, et entre 0,03 et 0,07 mg/L dans l'eau du fleuve Colorado.<sup>11</sup>

On dispose de peu de données sur les concentrations de bromate dans l'eau potable après chloration, mais il ne semble pas y avoir formation de bromate lors de la chloration, qui favorise plutôt la formation de composés organiques bromés. L'ozonation d'une eau contenant des concentrations de bromure 0,18-0,37 mg/L a conduit à la formation de niveaux mesurables de bromate, c'est-à-dire 5 µg/L (seuil de détection) lors de recherches menées en usine pilote aux États-Unis.<sup>9,11</sup> On a décelé du bromate dans l'eau brute à des concentrations de 8 à 180 µg/L, suivant la température, le pH, la dose d'ozone et de peroxyde et les concentrations d'azote ammoniacal et de bromure (0,3 à 1,4 mg/L).

Les résultats d'une étude restreinte réalisée au Québec au cours de l'été 1996 sur 12 réseaux de distribution d'eau potable utilisant l'ozone ont montré que, sur sept des douze sites, les niveaux de bromate étaient nettement plus élevés dans l'eau de distribution que dans l'eau brute. Les niveaux de bromate dans l'eau de distribution allaient de 0,55 à 4,42 µg/L, avec une moyenne de 1,71 µg/L. Dans beaucoup de cas, les niveaux de bromate atteignaient leur maximum à la station de traitement, puis diminuaient dans le réseau de distribution.<sup>12</sup> Lors d'une étude de suivi réalisée sur ces mêmes sites au cours de l'été de 1997, on a de nouveau observé des niveaux de bromate nettement plus élevés dans l'eau de distribution que dans l'eau brute. Les niveaux de bromate dans l'eau de distribution allaient de 0,73 à 8,00 µg/L, avec une moyenne de 3,17 µg/L. À l'exception de deux sites, les niveaux de bromate étaient plus élevés dans le réseau de distribution.<sup>12</sup>

Une autre étude d'envergure restreinte a été réalisée au cours de l'hiver 1998, dans ces 12 approvisionnements d'eau municipale du Québec utilisant l'ozonation. Cette étude a montré que les concentrations de bromate augmentaient généralement de l'eau brute à l'eau traitée et de l'eau traitée à l'eau de distribution, bien que les concentrations mesurées dans l'eau de distribution aient parfois été similaires ou inférieures à celles observées

dans l'eau traitée. Les concentrations de bromate allaient de <0,20 à 1,79 µg/L dans l'eau brute, de 0,43 à 5,98 µg/L dans l'eau traitée et de 0,42 à 6,80 µg/L dans l'eau de distribution.<sup>13</sup> On a constaté que les variations spatiales et temporelles pouvaient avoir des conséquences sur les niveaux des sous-produits chlorés de la désinfection et qu'elles pouvaient expliquer les différences de résultats de ces trois études.<sup>14</sup>

Lors d'une étude de faible envergure réalisée au Royaume-Uni, on a détecté des niveaux de bromate dans l'eau traitée ozonée allant de 10 à 20 µg/L à deux des quatre sites échantillonnés, alors qu'on a déterminé des concentrations de bromate allant de 3 à 28 µg/L dans l'eau traitée provenant de stations de traitement d'eau utilisant l'hypochlorite de sodium commercial comme désinfectant.<sup>15</sup>

On a également analysé l'eau embouteillée lors de deux études restreintes menées en 1995 et 1996. En 1995, on a analysé 27 eaux embouteillées; les concentrations de bromate variaient entre <0,3 µg/L (seuil de détection) et 19,7 µg/L. L'analyse en 1996 de huit échantillons d'eaux embouteillées désinfectées par l'ozone a révélé des concentrations de bromate allant de 2,0 à 33,0 µg/L.<sup>16</sup>

En 1996, une étude a été réalisée sur 18 types d'eau de source, toutes embouteillées au Canada.<sup>12</sup> Onze de ces échantillons étaient ozonés et les résultats ont montré que, dans la majorité des échantillons, les niveaux de bromate étaient très supérieurs à ceux observés dans les échantillons non ozonés. La concentration moyenne de bromate dans les eaux embouteillées non ozonées était de 3,72 µg/L (plage de <0,20 à 12,90 µg/L), alors que la concentration moyenne dans les eaux embouteillées ozonées était de 18,14 µg/L (plage de 4,28 à 37,30 µg/L). Bien que cette procédure ait été utilisée pour déterminer le bromate dans l'eau embouteillée, ce type d'eau est réglementé par la *Loi sur les aliments et drogues* et n'est donc pas assujéti aux Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada.

Une autre étude sur l'eau embouteillée a été réalisée en 1998 par la Direction des aliments de Santé Canada. Lors de cette étude, on a analysé les niveaux de bromate de 206 eaux embouteillées; ces niveaux allaient de moins de 0,5 ppb (limite de détection) à 144 ppb. Une moyenne globale de 6,88 ppb a été déterminée. On n'a pas constaté de corrélation entre les niveaux de bromate et le bromure ou l'utilisation de l'ozone.<sup>17</sup>

Lors de la préparation du pain, on ajoute à la farine une petite quantité de bromate de potassium, qui se transforme en bromure durant la cuisson.<sup>2</sup> Les doses maximales de bromate de potassium recommandées sont de 30 et 50 mg/kg de farine pour le Japon<sup>1</sup> et pour les États-Unis respectivement.<sup>18</sup>

## Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Jusqu'à récemment, on surveillait rarement la concentration du bromate dans l'eau potable. Dans la plupart des cas, seules les concentrations de bromure sont mesurées. Le réseau des National Testing Laboratories analyse le bromate à l'aide de la Method 300.0 de l'EPA,<sup>19</sup> la seule méthode approuvée à ce jour par l'EPA pour analyser le bromate dans l'eau potable. Le seuil de détection actuel, qui est de 5 µg/L, est difficile à obtenir; les laboratoires accrédités aux États-Unis sont peu nombreux; très peu sont capables d'obtenir un niveau si bas. Les échantillons qui présentent des niveaux élevés de chlorure doivent souvent être dilués, ce qui augmente à 10 µg/L le seuil de détection de cette méthode.

La limite de détection des méthodes d'analyse qui sont mises au point pour mesurer le bromate dans l'eau potable est de plus en plus basse. La chromatographie par échange d'ions peut être une méthode de détection utile; cependant, elle est sujette à des interférences importantes de la part des chlorures, des sulfates et du bicarbonate/dioxyde de carbone. Le seuil pratique d'évaluation quantitative (PQL) que peuvent obtenir la plupart des laboratoires accrédités est de 5 µg/L; toutefois, ce seuil peut atteindre 20 µg/L, car tout niveau d'interférence significatif nécessite une dilution de l'échantillon, ce qui double, voire triple, le PQL. De plus, la méthode n'a été validée de façon adéquate par aucun essai interlaboratoire. Aucune analyse d'échantillons n'a été réalisée en vue de l'évaluation de la performance; on estime donc que la validité scientifique de cette méthode n'est pas fiable pour le moment. Bien qu'elle semble prometteuse, cette méthode n'est pas beaucoup utilisée, car elle est complexe et exige des chromatographistes très expérimentés. De plus, elle est rarement mise à la disposition de tous ceux qui s'occupent du maintien de la conformité aux règlements.

La chromatographie par échange d'ions est une méthode prometteuse pour la séparation d'un grand nombre d'anions avec des colonnes échangeuses d'ions spécifiques. À l'aide de cette méthode, on peut analyser un certain nombre de SPD inorganiques, tels le chlorate, le chlorite et le bromate, en un même cycle de 25 minutes par échantillon.<sup>20,21</sup> Le seuil de détection dépend de la présence des principaux constituants, particulièrement de la concentration de chlorure. Pfaff et Brockhoff<sup>20</sup> ont déterminé la récupération du bromate dans l'eau du robinet à Cincinnati ainsi que dans une solution d'eau désionisée contenant du bromate à différentes concentrations. Le seuil de détection de cette méthode en ce qui a trait au bromate a été de 0,01 mg/L dans l'eau du robinet et de 0,02 mg/L dans l'eau désionisée. Ce seuil de détection a été par la suite abaissé à 0,005 mg/L.<sup>22</sup>

La concentration sélective d'anions s'est avérée une technique assez efficace pour analyser le bromate à des niveaux très faibles. Cette nouvelle application de la chromatographie par échange d'ions permet d'effectuer une séparation sur colonnes multiples avec fractionnement automatisé des pics avec des injections à volume élevé.<sup>23</sup> Les seuils de détection signalés pour cette méthode ont été respectivement de 0,18 µg/L et 0,25 µg/L pour l'eau désionisée et pour l'eau de rivière. Cette technique est toutefois complexe et peut s'avérer inexploitable pour les installations qui ne disposent pas de spécialistes en chromatographie par échange d'ions.<sup>24</sup>

Une autre application de la chromatographie sélective par échange d'ions, qui consiste à séparer l'échantillon pré-traité sur des colonnes multiples, semble également être une méthode prometteuse.<sup>25</sup> Des échantillons d'eau de surface ont été analysés avec et sans pré-traitement afin de déterminer l'effet de ce pré-traitement sur la résolution chromatographique du pic du bromate. On a montré que le pré-traitement de l'échantillon, avant l'analyse par chromatographie par échange d'ions, réduisait au minimum l'interférence des ions chlorure et sulfate et faisait baisser le niveau de carbonate. On a signalé que le seuil de détection de la méthode était de 0,2 µg/L pour l'eau de surface. Cette méthode est préférée à celle de Sorrell et Hautman<sup>24</sup> en raison de sa capacité à réduire ou à éliminer l'interférence d'autres SPD; toutefois, c'est aussi une technique très complexe, qui exige des chromatographistes expérimentés.

Sorrell et Hautman<sup>24</sup> ont décrit une technique simple de concentration pour l'analyse du bromate à des niveaux faibles dans l'eau potable. On utilise un évaporateur rotatif pour éliminer l'excès d'eau de l'échantillon (le volume de l'échantillon est réduit de 750-1 000 mL à 10 mL); pour un échantillon de 1 000 mL, la concentration de bromate se trouve augmentée d'un facteur de 100. Le seuil de détection de la méthode est de 0,1 µg/L. Le taux moyen de récupération du bromate a été de 96 ± 4 p. cent et de 94 ± 2 p. cent dans des échantillons d'eau désionisée contenant en solution respectivement 2 µg/L et 5 µg/L de bromate, et de 94 ± 17 p. cent dans l'eau brute de surface contenant 4 µg/L de bromate. Cette technique n'a cependant pas été incluse dans les techniques de chromatographie par échange d'ions approuvées, actuellement utilisées par de nombreux laboratoires. La méthode doit être validée de façon adéquate par l'essai interlaboratoire et par l'analyse d'échantillons en vue de l'évaluation de la performance.

Il n'existe actuellement aucune méthode pratique pour éliminer le bromate de l'eau. On a suggéré d'examiner de façon plus détaillée l'évaluation de deux procédés de traitement avancés, l'échange d'ion et la filtration sur membrane.<sup>21</sup> On contrôle mieux le bromate dans les approvisionnements d'eau potable ozonée en limitant sa

formation, qui est fonction de la concentration de bromure (au-dessus de 0,18 mg/L),<sup>22</sup> de la source et de la concentration de composés organiques précurseurs, du pH, de la température, de l'alcalinité et de la dose d'ozone.<sup>26</sup> Par exemple, on peut obtenir une réduction de la formation de bromate en ramenant le pH en dessous de 8, en ajoutant de l'ammoniac ou en contrôlant le temps de réaction de l'ozone et le ratio ozone/carbone organique dissous.<sup>21,27,28</sup> Ces mesures ainsi que d'autres comportent à la fois des avantages et des inconvénients : un faible pH, tout en réduisant la formation de bromate, augmente la formation de bromoforme et d'autres sous-produits organiques bromés, en plus d'être indésirable du point de vue du contrôle de la corrosion; l'ajout d'ammoniac engendre la conversion du HOBr en monobromamine, qui à son tour peut s'oxyder en nitrate.<sup>28</sup> Étant donné le grand nombre de facteurs qui jouent un rôle dans la formation du bromate, il sera nécessaire d'optimiser le traitement en pondérant les avantages et les inconvénients des différentes mesures pour chacune des installations de traitement.

### Effets sur la santé

#### Toxicocinétique

Fujii *et al.*<sup>29</sup> ont étudié l'absorption, la dégradation et l'excrétion du bromate administré par voie orale sous forme de bromate de potassium. Lors d'une étude préliminaire, on a administré par gavage à des rats Wistar mâles une solution aqueuse de bromate de potassium (dose de 50 mg/mL en bromate). On a prélevé l'urine et les fèces pendant 24 heures pour y mesurer le bromate et le bromure. Les animaux ont ensuite été sacrifiés, ce qui a permis de déterminer le bromate et le bromure dans le plasma, les globules rouges, la rate, les reins, le pancréas, l'estomac et l'intestin grêle. On n'a relevé aucune trace de bromate dans les tissus, bien qu'on ait observé des niveaux importants dans l'urine (seuil de détection de 2,5 µg/mL dans l'urine et le plasma, de 5,0 µg/g dans les tissus). On a détecté chez les rats traités des niveaux importants de bromure, pouvant atteindre six fois les niveaux observés chez les témoins ( $p < 0,01$ ), dans l'urine, les globules rouges, le plasma, l'estomac, les reins, l'intestin grêle et le pancréas (par ordre décroissant).

Une dose unique de bromate de potassium en solution aqueuse (100 mg/kg p.c.) a été administrée par voie orale à des groupes de quatre rats Wistar. On a sacrifié les animaux 15 minutes, 30 minutes, une heure, deux heures, quatre heures ou huit heures après et on a analysé le bromate dans l'estomac, l'intestin grêle, le plasma et l'urine dans la vessie. Le bromate a progressivement disparu de l'estomac et a atteint son niveau maximal dans l'intestin grêle au bout de 30 minutes, puis il a diminué rapidement, le niveau devenant non décelable au

bout de quatre heures. La concentration dans le plasma a atteint son maximum après 15 minutes (environ 4 µg/mL), puis a diminué rapidement pour n'être plus décelable au bout de deux heures. Le bromate a atteint son niveau maximal dans l'urine après une heure, puis il a rapidement diminué; aucune excrétion urinaire n'a permis d'en déceler après quatre heures.<sup>29</sup>

On a administré par gavage à des groupes de quatre rats Wistar mâles une solution aqueuse de bromate de potassium à des doses de 0, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40, 60, 80 ou 100 mg/kg p.c.; on a déterminé le bromate et le bromure dans l'urine dans les 24 heures qui ont suivi l'administration. On n'a pas décelé de bromate dans l'urine chez les rats ayant reçu 2,5 mg/kg p.c. ou moins. À des doses plus élevées, on a observé l'excrétion de bromate à des niveaux croissants proportionnels à la dose. L'excrétion de bromure a été parallèle à celle observée chez les témoins jusqu'à la dose de 5 mg/kg p.c. L'excrétion de bromure a également augmenté chez les rats ayant reçu du bromate de potassium à une dose de 10 mg/kg p.c. ou plus.<sup>29</sup>

Le bromate est donc rapidement absorbé dans la voie gastro-intestinale, transformé partiellement en bromure dans les tissus et rapidement excrété. Comme on a pu en déterminer la présence, non transformé, dans l'urine à des doses de 5 mg/kg p.c. et plus, le bromate doit entrer en contact avec les tissus rénaux à ces niveaux de dose ou à des niveaux supérieurs.<sup>29</sup>

Afin de comprendre la transformation du bromate en bromure, on a incubé différents tissus isolés et organes (foie, rein, rate, estomac, intestin grêle, plasma, globules rouges, salive et tissus de l'estomac) avec du bromate (10 mg/L). Tous les tissus à l'exception de la salive et du plasma ont transformé le bromate en bromure à un taux d'efficacité de >84 p. cent. On a montré que les composés SH, y compris la cystéine et la glutathione (GSH), étaient au moins en partie responsables de la décomposition du bromate de potassium et de la formation simultanée de l'ion bromure. L'action de dégradation de la GSH est la plus grande et elle joue un rôle important dans la réduction du bromate.<sup>30</sup>

#### Exposition aiguë et de courte durée

Le bromate est une substance extrêmement toxique qui, à la suite d'empoisonnements accidentels, a entraîné des dommages irréversibles tels que l'insuffisance rénale,<sup>31</sup> la surdité<sup>32-34</sup> et la mort.<sup>33</sup> Une étude de cas a indiqué qu'une dose unique de bromate de sodium, administrée par voie orale à des adultes (14 g/personne), pouvait engendrer des vomissements, une épigastralgie, une diarrhée aqueuse, ainsi qu'une anurie en l'espace de 30 minutes et la surdité en l'espace de 12 heures.<sup>35</sup> L'intoxication au bromate se produit couramment chez les coiffeurs et coiffeuses, car de nombreuses solutions neutralisantes de permanentes contiennent encore 2 p. cent

de bromate de potassium ou 10 p. cent de bromate de sodium. On a signalé un empoisonnement grave chez des enfants à la suite de l'ingestion de 2 à 4 onces d'une solution de 2 p. cent de bromate de potassium (équivalent à 1,2 à 2,4 g de bromate de potassium).<sup>33</sup> On signale que les doses orales létales chez les adultes se situent entre 5 et 50 mg/kg p.c.<sup>36</sup> Le bromate de potassium est plus toxique que le bromate de sodium.<sup>32</sup>

Mack<sup>37</sup> a examiné les cas signalés d'empoisonnement au bromate et il a constaté que les effets toxiques aigus se manifestaient généralement, dans l'heure suivant l'ingestion, par des symptômes gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée. Ceux-ci sont suivis d'une dépression du système nerveux central, qui peut aller de la léthargie au coma. Ces deux états sont réversibles.

L'administration de bromate de potassium à des souris par voie orale et intrapéritonéale a révélé des DL<sub>50</sub> (en bromate) de 289 à 471 et de 177 mg/kg p.c. respectivement.<sup>38</sup> Lors d'une autre étude, l'administration par gavage de bromate de potassium à des rats, à des souris et à des hamsters a entraîné des DL<sub>50</sub> respectives de 400-495 mg/kg p.c., 280-355 mg/kg p.c. et 388-460 mg/kg p.c.<sup>1</sup>

Lors d'une étude pour laquelle on a administré des doses de 250 à 4 000 mg/L de bromate de potassium dans l'eau potable à des souris B6C3F<sub>1</sub> mâles et femelles (10 de chaque sexe par dose) pendant une période de 10 semaines, on n'a observé aucun effet léthal ou histopathologique à des doses inférieures à 1 000 mg/L qui puisse être associé à l'absorption du bromate de potassium.<sup>1</sup> Lors d'une étude de 13 semaines, on a administré du bromate de potassium à des groupes de rats F344 (10 de chaque sexe par groupe) dans l'eau à des concentrations de 0, 150, 300, 600 ou 1 250 mg/L. Des tentatives ont également été réalisées avec des doses de 2 500, 5 000 et 10 000 mg/L, mais elles ont donné à l'eau un goût désagréable. Tous les rats exposés à 1 250 mg/L sont morts en l'espace de sept semaines et le reste des animaux a survécu 13 semaines. On a constaté une importante inhibition de la prise de poids corporel chez les mâles ayant reçu 600 et 1 250 mg/L. On a observé une augmentation significative des niveaux de la glutamate-oxaloacétate-transaminase, de la glutamate-pyruvate-transaminase, de la lactate-déshydrogénase, de la phosphatase alcaline, de l'azote uréique du sang, du sodium sérique et de la cholinestérase chez les mâles et les femelles qui avaient reçu 600 mg/L. On a observé des gouttelettes dans le cytoplasme de l'épithélium tubulaire proximal chez les mâles traités (doses non précisées). On a signalé d'importants changements régénératifs dans les tubules rénaux. Lors d'une autre étude pour laquelle on a administré à des groupes de cinq rats F344 mâles 600 mg de bromate de potassium/L par voie orale pendant 12 semaines, on a observé des gouttelettes

dans les tubules rénaux dès la quatrième semaine qui a suivi le début de l'étude; ces gouttelettes sont revenues aux mêmes niveaux que chez les témoins quatre semaines après la fin du traitement. Leurs caractéristiques morphologiques ont permis de les identifier comme corps éosinophiles plutôt que comme gouttelettes hyalines. On n'a pas fourni tous les détails du recouvrement.<sup>1</sup>

### Pouvoir cancérigène

On a administré à des groupes de 53 rats F344 de chaque sexe, âgés de 4 à 6 semaines, une eau potable contenant du bromate de potassium à des concentrations de 0, 250 ou 500 mg/L (doses moyennes de bromate de potassium de 0, 12,5 et 27,7 mg/kg p.c. par jour pour les mâles et de 0, 12,5 et 25,5 mg/kg p.c. par jour pour les femelles, d'après les calculs des auteurs) pendant une période de 110 semaines. Comme la dose la plus élevée provoquait une importante augmentation de la prise de poids corporel chez les mâles, on a réduit la dose à 400 mg/L la 60<sup>e</sup> semaine pour les rats mâles. Le temps de survie moyen chez les rats mâles ayant reçu 500 mg/L a été plus court que chez les témoins. Chez les femelles, les taux de survie chez les rats traités et les témoins ont été similaires. On a déterminé que la fréquence des tumeurs des cellules rénales chez le groupe témoin, le groupe ayant reçu la faible dose et le groupe ayant reçu la dose élevée étaient respectivement de 3/53 (6 p. cent), 32/53 (60 p. cent) et 46/52 (88 p. cent) chez les mâles et de 0/47 (0 p. cent), 28/50 (56 p. cent) et 39/49 (80 p. cent) chez les femelles. Les effets ont été statistiquement significatifs ( $p < 0,001$ ) chez tous les groupes exposés. On a observé les tumeurs des cellules rénales les 111<sup>e</sup>, 77<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> semaines chez les mâles témoins et chez les mâles ayant reçu la faible dose et la dose élevée, respectivement, et les 89<sup>e</sup> et 85<sup>e</sup> semaines chez les femelles ayant reçu la faible dose et la dose élevée, respectivement. La plupart de ces tumeurs des cellules rénales étaient microscopiques; certaines étaient visibles, apparaissant sous la forme de saillies rondes grisâtres ou d'un blanc jaunâtre dans le cortex rénal. Sur le plan histologique, on a classé ces tumeurs comme adénocarcinomes et adénomes. La fréquence des mésothéliomes péritonéaux chez les mâles a été de 6/53 (11 p. cent) chez le groupe témoin, de 17/52 (33 p. cent) chez le groupe ayant reçu la faible dose ( $p < 0,05$ ) et de 28/46 ou 59 p. cent chez le groupe ayant reçu la dose élevée ( $p < 0,001$ ). On n'a pas observé de mésothéliomes péritonéaux chez les rats femelles. On a constaté que le bromate de potassium était cancérigène chez les rats mâles et femelles.<sup>39</sup>

Afin d'étudier les effets cancérigènes à de faibles concentrations, on a administré à des rats F344 mâles âgés de six semaines (de 20 à 24 par groupe) du bromate de potassium dans l'eau potable pendant une période de 104 semaines à des concentrations de 0, 15, 30, 60, 125,

250 ou 500 mg/L (doses moyennes de bromate de potassium de 0, 0,9, 1,7, 3,3, 7,3, 16,0 et 43,4 mg/kg p.c. par jour). On a observé des diminutions significatives du temps de survie ( $82,8 \pm 11,7$  semaines contre  $103,1 \pm 3,3$  semaines) et de la prise de poids corporel ( $330,7$  g contre  $398,8$  g) chez le groupe ayant reçu 500 mg/L de bromate de potassium par rapport au groupe témoin. On a également observé une augmentation statistiquement importante de la fréquence des tumeurs des cellules rénales chez les rats ayant reçu 125 mg/L ou plus ( $7,3$  mg/kg p.c. par jour). La fréquence des tumeurs des cellules rénales a augmenté de façon significative en fonction de la dose — 5/24 (21 p. cent;  $p < 0,05$ ), 5/20 (25 p. cent;  $p < 0,05$ ) et 9/20 (45 p. cent;  $p < 0,001$ ) — chez les groupes ayant reçu respectivement 125, 250 et 500 mg de bromate de potassium/L. On a constaté une augmentation significative de la fréquence des foyers dysplasiques dans les reins chez les animaux recevant des doses de 30 mg/L ou plus ( $1,7$  mg/kg p.c. par jour) de bromate de potassium. On a observé des adénomes et des adénocarcinomes vésiculaires de la thyroïde chez les rats ayant reçu 60, 250 et 500 mg/L ( $p < 0,05$ ). Bien qu'on ait observé des mésothéliomes péritonéaux chez les rats recevant des doses de 30 mg/L ou plus, ceux-ci n'ont été significatifs ( $p < 0,001$ ) que chez les animaux recevant la plus forte dose.<sup>40,41</sup>

On a administré à des groupes de souris femelles B6C3F<sub>1</sub> (environ 50 par groupe) du bromate de potassium à des concentrations de 0, 500 ou 1 000 mg/L dans l'eau potable pendant une période de 78 semaines (doses moyennes de 0, 56,5 et 119,8 mg/kg p.c. par jour) suivie d'une période de 26 semaines pendant laquelle elles ont reçu de l'eau du robinet, puis on les a sacrifiées. On n'a observé d'augmentation significative du nombre de tumeurs macroscopiques ou microscopiques dans aucune partie du corps. La prise de poids corporel a été nettement réduite chez le groupe ayant reçu la dose élevée.<sup>39</sup>

Dans un article de synthèse de Kurokawa *et al.*,<sup>1</sup> les auteurs ont examiné une étude réalisée en 1987 par Kurokawa *et al.*<sup>42</sup> lors de laquelle on a administré du bromate de potassium à 750 mg/L dans l'eau potable à des groupes de 27 souris mâles de souche B6C3F<sub>1</sub>, BDF<sub>1</sub> et CDF<sub>1</sub> (l'apport allait de 60 à 90 mg/kg p.c. par jour pour les trois souches) pendant 88 semaines. Les témoins, des groupes de 15, ont reçu de l'eau potable non additionnée de bromate de potassium. On n'a pas constaté de différences significatives dans la vitesse de croissance et dans le temps de survie entre les animaux expérimentaux et les témoins. La fréquence des tumeurs des cellules rénales, histologiquement identiques à celles observées chez les rats, a été respectivement de 3/26, 1/27 et 1/27 pour les souris B6C3F<sub>1</sub>, BDF<sub>1</sub> et CDF<sub>1</sub>, alors qu'on n'en a observé aucun cas chez les témoins (il est à noter que le nombre d'animaux dans le groupe témoin était peu élevé et qu'aucune analyse statistique

n'a été présentée). On a observé des foyers dysplasiques chez deux des 26 souris B6C3F<sub>1</sub> et chez quatre des 27 souris BDF<sub>1</sub>, mais leur fréquence n'était pas statistiquement significative, des foyers dysplasiques apparaissant chez l'une des 15 souris dans les groupes témoins B6C3F<sub>1</sub> et BDF<sub>1</sub>.<sup>1</sup> Les auteurs ont conclu que le bromate de potassium provoquait des tumeurs dans les cellules rénales des souris. Cette conclusion a été appuyée par le fait que l'induction spontanée de tumeurs des cellules rénales est habituellement très faible chez les souris (0,1 p. cent ou 3/2 543 chez les mâles B6C3F<sub>1</sub> et 0,08 p. cent ou 2/2 522 chez les femelles B6C3F<sub>1</sub>) et que les tumeurs rénales observées chez les souris ont été identiques à celles observées chez les rats. De plus, on a constaté une diminution significative de l'apparition d'adénomes de l'intestin grêle (14/21,  $p < 0,01$ ) chez les souris CDF<sub>1</sub> et d'adénomes du foie (7/26,  $p < 0,05$ ) chez les souris B6C3F<sub>1</sub>.

Kurokawa *et al.*<sup>1</sup> discutent d'une étude effectuée par Takamura *et al.*<sup>43</sup> dans laquelle sont examinées les différences de cancérogénicité du bromate de potassium en fonction des espèces. On a administré à des groupes de 20 hamsters dorés syriens mâles 0, 125, 250, 500 ou 2 000 mg de bromate de potassium/L dans l'eau potable pendant une période de 89 semaines.<sup>43</sup> On n'a constaté aucune différence dans le temps de survie. Le poids corporel final moyen des animaux ayant reçu 2 000 mg de bromate de potassium/L a diminué de manière significative et les poids absolu et relatif moyens des reins ont été sensiblement plus élevés chez les animaux ayant reçu 2 000 ou 250 mg/L par rapport aux témoins. Des adénomes rénaux se sont développés chez un, deux et quatre hamsters dans les groupes ayant reçu respectivement 250, 500 et 2 000 mg/L et on a également observé des foyers dysplasiques. On n'a pas décelé de tumeurs des cellules rénales chez les animaux témoins (aucune analyse statistique n'a été présentée). Les caractéristiques morphologiques structurales et cellulaires des tumeurs des cellules rénales et des foyers dysplasiques étaient très similaires à celles observées chez les rats. On a constaté que la formation spontanée de tumeurs des cellules rénales chez les hamsters avait été extrêmement faible chez les témoins antérieurs d'autres laboratoires, ce qui appuie quelque peu l'hypothèse que les lésions observées, quoique peu fréquentes, ont été provoquées par le bromate de potassium.<sup>1</sup>

Afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la cancérogénicité et les spécificités du bromate de potassium concernant les organes, on a analysé les effets promoteurs de ce composé à l'aide de N-éthyl-N-hydroxyéthylnitrosamine (EHEN), qui est un initiateur puissant. Pour cette étude, des groupes de rats Fischer 344 mâles, âgés de sept semaines, ont reçu de l'eau potable sous forme 1) d'eau distillée seule pendant 26 semaines (groupe 1), 2) d'eau distillée contenant de

la EHEN à 500 ou 1 000 mg/L pendant deux semaines, puis d'eau distillée pendant 24 semaines (groupes 2 et 3), 3) d'eau distillée contenant de la EHEN à 500 ou 1 000 mg/L pendant deux semaines, puis d'eau distillée contenant du bromate de potassium (pur à 99,5 p. cent) à 500 mg/L pendant 24 semaines (groupes 4 et 5) ou 4) d'eau distillée pendant deux semaines, puis d'eau distillée contenant du bromate de potassium à 500 mg/L pendant 24 semaines (groupe 6). Tous les animaux ont été sacrifiés à l'issue des 26 semaines. On a constaté une augmentation significative du nombre de tumeurs rénales ( $p < 0,05$ ) et de foyers displasiques ( $p < 0,01$ ) chez les animaux ayant reçu du bromate de potassium après initiation avec de la EHEN (groupes 4 et 5) par rapport aux animaux ayant reçu uniquement de la EHEN (groupes 2 et 3) ou uniquement du bromate de potassium (groupe 6) ou par rapport aux témoins (groupe 1) (on n'a observé aucune tumeur chez les deux dernières catégories). Cela démontre que le bromate de potassium présente une certaine action promotrice sur la formation de lésions rénales. La fréquence des tumeurs des cellules rénales a été la suivante : groupe 1 (témoins), 0/19; groupe 2, 9/22 (41 p. cent); groupe 3, 4/23 (17 p. cent); groupe 4, 9/19 (47 p. cent); groupe 5, 10/20 (50 p. cent); et groupe 6, 0/20. On n'a observé chez ces animaux aucune tumeur autre que rénale.<sup>44</sup> Le bromate de potassium n'a présenté aucune action initiatrice lors de cet essai. On a entrepris une étude de suivi destinée à déterminer s'il existe un niveau seuil de traitement au bromate de potassium pour l'augmentation de la tumorigénèse rénale, toujours avec de la EHEN comme initiateur.<sup>45</sup> Des groupes de rats F344 âgés de six semaines, 15 par sexe, ont reçu 1) de la EHEN pendant les deux premières semaines puis du bromate de potassium (à des concentrations de 15, 30, 60, 125, 250 ou 500 mg/L) pendant les 24 semaines suivantes, 2) de la EHEN pendant les deux premières semaines puis de l'eau distillée pendant les 24 semaines suivantes, ou 3) de l'eau distillée pendant les deux premières semaines puis du bromate de potassium (500 mg/L) pendant les 24 semaines suivantes. Les résultats ont confirmé les précédents : on n'a pas observé de foyers displasiques ou de tumeurs chez les témoins (eau distillée uniquement) ou chez le groupe ayant reçu uniquement du bromate de potassium. On a constaté une augmentation non significative chez le groupe ayant reçu de la EHEN et chez le groupe ayant reçu de la EHEN plus 15 mg de bromate de potassium/L. On a observé une augmentation significative chez tous les autres groupes ( $p < 0,05$  à 30 mg de bromate de potassium/L;  $p < 0,01$  à 60 mg/L ou plus). Cela a indiqué un niveau seuil se situant entre 15 et 30 mg/L de la promotion de la tumorigénèse rénale dans les conditions de cette étude.

Lors d'une étude plus récente,<sup>46</sup> on a mesuré les niveaux de 8-hydroxydéoxyguanosine (8-OH-dG), une substance formée à la suite de l'altération de l'ADN par les composés produisant les radicaux d'oxygène, et les fractions de reproduction cumulatives (CRF) dans les reins et le foie de rats F344 ayant reçu par gavage une dose unique de 100, 200 ou 400 mg de bromate de potassium/kg p.c. De plus, les rats femelles ont reçu 0,05 p. cent d'initiateur EHEN, suivi de 500 mg de bromate de potassium/L pendant 30 semaines. Les niveaux de 8-OH-dG dans les reins des rats ayant reçu une dose de 200 ou de 400 mg/kg p.c. ont augmenté de façon significative et ont présenté une corrélation avec l'augmentation des CRF des tubules proximaux. L'étude semble indiquer que les contraintes de l'oxydation engendrées par l'exposition au bromate de potassium peuvent être associées à l'induction de la prolifération cellulaire et à l'activité stimulatrice qui y est liée.

Lors d'une étude de 104 semaines menée sur des rats F344 mâles pour examiner le potentiel initiateur du bromate de potassium, le bromate de potassium administré aux animaux par gavage en une seule dose de 300 mg/kg p.c. (la dose maximale tolérée, qui a provoqué des modifications régénératives dans les reins chez les survivants) s'est montré inefficace pour provoquer des tumeurs rénales lorsque son administration était suivie, de la 2<sup>e</sup> à la 104<sup>e</sup> semaine, d'une alimentation contenant 4000 mg de barbital sodique/L, reconnu pour être un agent promoteur de tumeur rénale chez les rongeurs. On a observé des foyers displasiques de cellules tubulaires rénales (lésions pré-néoplasiques présumées) chez 16/27 (59 p. cent) animaux ayant reçu du bromate de potassium plus du barbital sodique, et chez 16/23 (69 p. cent) animaux ayant reçu uniquement du barbital sodique par rapport à 3/27 (11 p. cent) animaux ayant reçu uniquement du bromate de potassium, et chez 1/23 (4 p. cent) témoins (soit une différence significative entre les deux premiers groupes et les deux derniers groupes à  $p < 0,001$ ). On n'a constaté d'augmentation statistiquement significative des adénomes ou des carcinomes des cellules tubulaires chez aucun des groupes, bien qu'on ait observé une nette tendance à l'augmentation des adénomes chez les deux groupes ayant reçu du barbital sodique, avec et sans dose initiatrice de bromate de potassium. La néphropathie avait augmenté de façon significative après 30 et 52 semaines dans les deux mêmes groupes. On a remarqué que la dose de 300 mg/kg p.c. administrée lors de cette étude était inférieure à celle de 400 mg/kg p.c. administrée lors d'une étude réalisée par Kasai *et al.*,<sup>47</sup> au cours de laquelle on a observé la production de radicaux d'oxygène initiée par le bromate de potassium, ce qui laisse entendre qu'il peut exister une dose seuil à laquelle les radicaux d'oxygène sont formés, entraînant ainsi le déclenchement d'une cancérogenèse.<sup>48</sup>

Lors d'une récente étude,<sup>49</sup> la cancérogénicité et la toxicité chronique du bromate de potassium ont été étudiées chez des souris B6C3F<sub>1</sub> mâles et des rats F344/N mâles. Les souris ont reçu 0, 80, 400 ou 800 mg de bromate de potassium/L (0, 9,1, 42,4 et 77,8 mg/kg p.c. par jour) dans l'eau potable pendant une période pouvant atteindre 100 semaines. Les rats ont reçu 0, 20, 100, 200 ou 400 mg de bromate de potassium/L (0, 1,5, 7,9, 16,9 et 37,5 mg/kg p.c. par jour). On n'a pas observé de différence significative dans le temps de survie, dans la prise de poids corporel ou dans la consommation d'aliments. Cependant, on a constaté une baisse de la consommation d'eau avec l'augmentation de la concentration de bromate de potassium par rapport aux témoins. L'étude a confirmé qu'en fonction de la dose, le bromate de potassium engendre chez les rats mâles une augmentation de l'incidence de tumeurs rénales, de tumeurs de la vésicule thyroïdienne et de mésothéliomes. Bien qu'on ait observé chez les rats des tumeurs des cellules rénales à des doses de 100 mg/L (6/47), 200 mg/L (3/39) et 400 mg/L (12/32), elles n'ont été statistiquement significatives qu'à la dose la plus élevée. On a également constaté chez les souris une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules rénales liée au traitement. Ces tumeurs rénales ont été observées chez les souris mâles à tous les niveaux de dose (800 mg/L (1/44), 80 mg/L (5/38) et 40 mg/L (3/41)), mais elles n'ont été statistiquement significatives qu'à 80 mg/L ( $p < 0,05$ ).

Bien que, chez les rats et les souris, le syndrome néphrotique des reins n'ait pas été associé au traitement, on a constaté chez les rats, lors de la même étude, une augmentation liée au traitement de la présence de gouttelettes éosinophiles dans le cytoplasme de l'épithélium tubulaire proximal.<sup>49</sup> On a montré que la présence de ces gouttelettes éosinophiles était la conséquence de dommages oxydatifs. Les cellules transitionnelles dans le bassinet du rein ont été nettement hyperplasiques chez les rats à des doses de bromate de potassium supérieures à 20 mg/L, mais on n'a pas observé d'hyperplasie urothéliale dans le bassinet du rein des souris. On n'a constaté aucune réponse hyperplasique dans la vessie; aucune hyperplasie de la vessie liée au traitement n'a été associée à l'hyperplasie urothéliale du bassinet du rein. Des mésothéliomes liés à la dose, provenant à l'origine de la tunique qui recouvre les testicules, ont été provoqués chez les rats à tous les niveaux de dose et proportionnellement à la dose. Les mésothéliomes s'étendaient à d'autres sites par implantation directe ou par ensemencement à partir de la tumeur principale et se trouvaient souvent disséminés dans toute la cavité péritonéale, sur les membranes séreuses de nombreux organes. La fréquence de sites multiples pour cette tumeur n'a pas semblé dépendre de la dose. Les tumeurs de la vésicule thyroïdienne ont augmenté chez les rats en fonction du traitement et

de la dose. On a observé une augmentation de l'incidence de lésions proliférantes de la vésicule thyroïdienne à toutes les doses; toutefois, les tumeurs n'ont augmenté de façon statistiquement significative qu'à 200 et 400 mg/L. Cette étude montre que le bromate de potassium est cancérogène dans les reins, la thyroïde et le mésothélium des rats et dans les reins des souris mâles. Chez les rongeurs, le bromate de potassium dans l'eau potable s'est avéré cancérogène dès 20 mg/L (1,5 mg/kg p.c. par jour).<sup>49</sup>

### Études spéciales

La peroxydation lipidique (POL) dans les reins de rats F344 mâles a augmenté de façon significative ( $p < 0,01$ ) après administration par voie intraveineuse de bromate de potassium à des doses de 77, 96, 120 et 150 mg/kg p.c. Cette augmentation a été fonction de la dose et du temps. Lorsqu'on a apporté une source exogène de cystéine par administration préalable d'une dose de 400 mg/kg p.c., la POL est restée au niveau de contrôle. L'administration de diéthylmaléate, qui diminue la GSH, avant administration par voie intraveineuse d'une dose aussi basse que 20 mg de bromate de potassium/kg p.c., a augmenté sensiblement la POL et on a observé des gouttelettes éosinophiles dans l'épithélium tubulaire des reins. On n'a pas constaté d'augmentation équivalente de la POL dans les reins de deux souches de souris et de hamsters ayant reçu par voie intraveineuse du bromate de potassium à 120 mg/kg p.c., bien que la POL ait légèrement augmenté chez une troisième souche de souris. On a suggéré la possibilité d'une relation entre la POL dans les reins et les différences de vulnérabilité des espèces quant à la formation de tumeurs, différences observées lors d'une précédente étude.<sup>50</sup>

On a constaté une augmentation importante de la 8-OH-dG dans l'ADN des reins de rats mâles F344 après une unique dose intragastrique de 400 mg de bromate de potassium/kg p.c., ainsi qu'une corrélation positive significative entre la formation de ce composé dans l'ADN et le déclenchement de tumeurs des cellules rénales. On n'a constaté aucune augmentation dans le foie.<sup>47</sup>

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 70 mg de bromate de potassium/kg p.c. à des rats F344 mâles, la POL a augmenté de façon significative après six heures et a continué d'augmenter jusqu'à ce qu'elle ait atteint un plateau au bout de 48-96 heures; la 8-OH-dG a fortement augmenté au bout de 24 heures, puis a quelque peu diminué, tout comme le poids relatif des reins. Cela laisse entendre que l'augmentation de la POL dans les cellules est antérieure et étroitement liée à l'augmentation de la 8-OH-dG, ce qui indique des lésions d'ADN. Une étude dose-réponse à des concentrations de bromate de potassium de 0, 20, 40 et 80 mg/kg p.c. n'a indiqué aucun effet sur la POL ou sur la 8-OH-dG à 20 mg/kg p.c., mais a révélé des effets

légers mais significatifs à 40 mg/kg p.c. et des effets prononcés à 80 mg/kg p.c.<sup>51</sup> Une étude réalisée par Chipman *et al.*<sup>52</sup> confirme ces résultats; lorsqu'on y ajoute les résultats d'études réalisées par Sai *et al.*,<sup>51,53</sup> elle semble indiquer qu'à des doses élevées, l'oxydation de l'ADN s'effectue en même temps que la POL et la toxicité, et qu'il existe un mécanisme secondaire d'oxydation de l'ADN dans la cancérogenèse rénale.

L'induction de la POL et de la 8-OH-dG et l'augmentation du poids relatif du foie après administration par voie intrapéritonéale d'une dose de 80 mg de bromate de potassium/kg p.c. ont été inhibées de façon significative par les antioxydants que sont la GSH ou la cystéine administrées par voie intrapéritonéale respectivement à  $2 \times 800$  et  $2 \times 400$  mg/kg p.c. (soit avant et après l'injection). La vitamine C, un antioxydant, a également agi comme inhibiteur lorsqu'elle était administrée par voie intragastrique à une dose quotidienne de 200 mg/kg p.c. pendant cinq jours avant administration de bromate. La superoxyde-dismutase (18 000 U/kg) et la vitamine E (100 mg/kg p.c. pendant cinq jours), également des antioxydants, se sont révélées inefficaces.<sup>54</sup> De même, l'induction du micronoyau dans les réticulocytes circulants par administration d'une dose de 60 mg de bromate de potassium/kg p.c. a été inhibée chez les rats mâles, selon le même protocole que dans l'étude précédente.<sup>55</sup>

### Génotoxicité

On a obtenu des résultats légèrement positifs concernant la mutagénicité du bromate de potassium lors du test d'Ames utilisant la souche *Salmonella typhimurium* TA100 à une concentration de 3 mg/boîte d'ensemencement après activation métabolique.<sup>56</sup> Cependant, on a obtenu des résultats négatifs avec d'autres souches : TA98, TA1535, TA1537 et TA1538.<sup>1,57</sup> On a également obtenu des résultats négatifs lors d'essais avec *Escherichia coli*<sup>56,58</sup> et *Bacillus subtilis*, avec et sans activation métabolique.<sup>57</sup> En répétant le test d'Ames, on a de nouveau constaté une légère activité mutagène du bromate de potassium avec la TA100, avec et sans activation, et avec la TA102 et la TA104, avec activation seulement. On sait que les deux dernières souches sont sensibles aux substances chimiques qui génèrent des radicaux d'oxygène.<sup>1</sup> On a également constaté que le bromate de sodium et le bromate d'argent étaient non mutagènes lors du test d'Ames avec les souches TA97, TA98, TA100 et TA102 à des concentrations respectives de 5 mg/boîte d'ensemencement et de 25 µg/boîte d'ensemencement.<sup>1</sup>

Le bromate de potassium a provoqué des aberrations chromosomiques dans des cellules de fibroblastes de hamsters chinois cultivées, à des concentrations de 0,0625 à 0,25 mg/mL, en présence et en l'absence d'activation métabolique. La fréquence des aberrations de structure dans les cellules a atteint 100 p. cent après

24 heures à la dose maximale.<sup>58</sup> Des ruptures de chromatides se sont également produites dans des cellules CH DON-6 à une concentration de bromate de potassium de 0,084 mg/mL.<sup>1</sup>

Des résultats positifs ont également été obtenus lors d'une étude *in vivo* des effets cytogénétiques aigus du bromate de potassium sur des cellules de moelle osseuse de rats Long-Evans mâles, après administration par voie orale ou intrapéritonéale de doses de 334,0 et 250,5 mg/kg p.c. respectivement (il est à noter que ces doses étaient proches des valeurs de DL<sub>50</sub>). Dans les deux cas, le nombre de cellules aberrantes a augmenté progressivement, atteignant un maximum de 10,5 p. cent (voie intrapéritonéale) et de 10,8 p. cent (voie orale) respectivement 12 et 18 heures après administration. On a observé des différences significatives 3, 6 et 12 heures après administration par voie intrapéritonéale, et 12 et 18 heures après administration orale.<sup>59</sup> On a obtenu pour le bromate de potassium des réponses positives liées à la dose lors d'essais menés sur des micronoyaux de deux souches de souris mâles (Ms/Ae et CD-1) en utilisant des érythrocytes polychromatiques de la moelle du fémur après administration par voie intrapéritonéale ou par gavage de doses allant de 18,8 à 150 mg/kg p.c. (voie intrapéritonéale) ou de 37,5 à 300 mg/kg p.c. (voie orale).<sup>38</sup> Des résultats similaires ont été signalés avec des souris ddY mâles à des doses supérieures à 100 mg/kg p.c. par voie orale et à 25 mg/kg p.c. par voie intrapéritonéale.<sup>60</sup> On a également obtenu ces résultats avec des réticulocytes circulants en administrant des doses intrapéritonéales de 18,8 à 212 mg/kg p.c. à des souris CD-1 mâles.<sup>61</sup>

### Effets sur la reproduction

On n'a trouvé aucune étude de reproduction qui teste directement le bromate, administré dans l'eau ou par gavage. Une étude a été réalisée<sup>62</sup> sur des groupes de rats nourris avec du pain à base de farine traitée au bromate de potassium; toutefois, étant donné que le bromate se transforme en bromure durant la cuisson,<sup>2</sup> cette étude n'est pas pertinente ici.

### Classification et évaluation

Il n'existe aucune information sur l'induction de tumeurs liée au bromate chez l'humain. Le bromate de potassium administré dans l'eau potable a entraîné une augmentation des tumeurs des cellules rénales bénignes et malignes liée à la dose chez des rats F344 des deux sexes. Les données suggèrent l'incidence d'induction de tumeurs bénignes des cellules rénales chez des hamsters et chez trois souches de souris. On a également signalé des tumeurs de la thyroïde et des mésothéliomes péritonéaux bénins et malins chez des rats mâles, ainsi qu'une augmentation significative des adénomes de l'intestin

grêle et du foie chez des souris. Certaines données suggèrent que le bromate est détourné en bromure par métabolisme de la GSH, bien que des réactions intermédiaires avec des composants cellulaires se produisent également, libérant des peroxydases lipidiques qui provoquent des effets génotoxiques. Lors d'essais bactériologiques de mutagénicité, on a obtenu des résultats en grande partie négatifs avec le bromate, alors que les résultats se sont révélés positifs pour les effets clastogènes et les altérations de l'ADN lors de tous les essais *in vivo* réalisés à ce jour. Le bromate a donc été classé comme probablement cancérigène pour l'humain (preuves suffisantes chez les animaux; aucune donnée chez l'humain).

Les risques de cancer ont été évalués sur la base des tumeurs des cellules rénales observées lors de deux essais biologiques, l'un mené sur des rats F344 mâles et femelles<sup>39</sup> et l'autre mené dans le même laboratoire sur des mâles uniquement et dans une plage de doses moins élevées.<sup>40,41</sup> Étant donné que ces études montrent que le bromate est un cancérigène sans seuil, la méthode d'extrapolation non basée sur un modèle<sup>63</sup> peut être utilisée. En utilisant cette méthode, on peut déterminer que le risque unitaire de cancer excédentaire à vie lié à l'ingestion de bromate à une concentration de 1 µg/L dans l'eau potable varie entre  $1,55 \times 10^{-6}$  et  $2,19 \times 10^{-6}$  si l'on se base sur les tumeurs des cellules rénales chez le rat. La plage estimée des concentrations de bromate dans l'eau potable correspondant aux risques de cancer excédentaires à vie de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  pour les tumeurs des cellules rénales, basée sur trois ensembles de données provenant d'études menées par Kurokawa et ses collègues, est la suivante :

Risque à vie	Concentration dans l'eau potable (µg/L)
$10^{-4}$	46 – 65
$10^{-5}$	4,6 – 6,5
$10^{-6}$	0,46 – 0,65

La question de savoir si la cancérigénicité du bromate résulte d'un effet de seuil fait l'objet d'un débat. Une étude réalisée chez des rats F344 mâles sur les effets promoteurs du bromate de potassium avec et sans initiation par l'EHEN<sup>44,45</sup> semble indiquer un niveau seuil de promotion de la tumorigénèse rénale. Cela laisse entendre que les résultats des études réalisées sur des rats exposés à des doses élevées peuvent ne pas être pertinents pour les humains exposés à de faibles doses; les modèles mathématiques pour l'évaluation des risques peuvent donc ne pas être appropriés dans ce cas. Il existe également une préoccupation quant à la pertinence pour les humains des données de toxicité obtenues chez les rats, étant donné que le bromate peut être génotoxique par un mécanisme indirect (la POL) et avec un seuil. Cela semble de nouveau indiquer que les données obtenues lors d'études réalisées sur des rats exposés à des

doses élevées ne sont pas pertinentes pour les humains exposés à de faibles doses. Toutefois, le bromate doit être considéré comme un cancérigène sans seuil jusqu'à ce que des recherches supplémentaires apportent des preuves suffisantes du contraire.

Il faut préciser que les mésothéliomes péritonéaux qui ont été observés<sup>39,40</sup> peuvent provenir de tissus spécifiques aux rats (tunique qui recouvre les testicules des rats mâles) et se propager ensuite dans d'autres tissus. Par conséquent, cette tumeur ne serait pas pertinente pour les humains et, pour cette raison, elle n'a pas été utilisée pour déterminer le risque de cancer excédentaire à vie.

Bien qu'il existe une troisième étude<sup>49</sup> à partir de laquelle le risque de cancer à vie aurait pu être calculé, elle n'était pas disponible lorsque les calculs ont été réalisés. Étant donné que le niveau d'effet de l'étude à partir de laquelle le risque a été calculé était de 1,7 mg/kg p.c. par jour et que celui de l'étude de DeAngelo *et al.*<sup>49</sup> était de 1,5 mg/kg p.c. par jour, on s'attend à ce que le risque soit du même ordre de grandeur.

## Justification

Le bromate ayant été classifié comme substance probablement cancérigène pour les humains, la concentration maximale acceptable (CMA) est calculée en tenant compte du risque de cancer à vie estimé et des techniques pratiques disponibles de traitement de l'eau. Étant donné que la CMA doit également être mesurable par les méthodes d'analyse disponibles, le PQL est aussi pris en considération lors de l'établissement de la CMA.

Une concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de 10 µg/L a été établie pour le bromate en raison des considérations suivantes :

(1) La CMAP doit pouvoir être mesurée et appliquée à un coût raisonnable. Il n'existe pas de technique de traitement pour éliminer le bromate de l'eau potable; cependant, l'utilisation minutieuse des techniques de traitement à l'ozone peut en réduire au minimum la formation dans les eaux contenant des concentrations élevées de bromure sans compromettre le niveau de désinfection.

(2) Le PQL (basé sur la capacité des laboratoires à mesurer le bromate dans des limites de précision et d'exactitude raisonnables) pour le bromate dans l'eau potable est de 2 µg/L et il est nettement inférieur à la CMAP. Le PQL est basé sur la méthode signalée par Lo et Subramanian,<sup>25</sup> qui parvient à éliminer ou à réduire l'interférence d'autres sous-produits de la désinfection. C'est la méthode recommandée pour l'analyse du bromate dans l'eau potable; toutefois, elle est complexe et exige des chromatographistes expérimentés. Actuellement, la Method 300.0<sup>19</sup> de l'EPA, avec un PQL de 10 µg/L, semble néanmoins rester la méthode la plus pratique et la plus largement disponible.

(3) La CMA est provisoire, car le risque de cancer rénal à vie associé à l'ingestion d'eau potable contenant du bromate à la valeur de la CMAP est plus élevé que la gamme qui est généralement jugée assez négligeable. En se basant sur l'incidence de tumeurs rénales chez les rats, le risque de cancer rénal à vie associé à l'ingestion d'eau potable contenant du bromate à la valeur de la CMAP, qui est de 0,01 mg/L (10 µg/L), est de  $2,19 \times 10^{-4}$ .

La CMAP sera révisée de façon périodique, à la lumière des progrès réalisés dans les techniques d'analyse et de traitement et des données supplémentaires sur les risques pour la santé associés à l'exposition au bromate dans l'eau potable.

## Références bibliographiques

- Kurokawa, Y., Maekawa, A., Takahashi, M. et Hayashi, Y. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate — a new renal carcinogen. *Environ. Health Perspect.*, 87: 309-335 (1990).
- AIRC (Agence internationale de recherche sur le cancer). Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 40: 207-220 (1986).
- Bolyard, M. et Snyder Fair, P. Occurrence of chlorate in hypochlorite solutions used for drinking water disinfection. *Environ. Sci. Technol.*, 26: 1663-1665 (1992).
- Ellison, D. Communication personnelle. Association canadienne des eaux potables et usées, Ottawa, lettre datée du 10 juillet (1998).
- Koudjonou, B. et Prévost, M. Communication personnelle. École polytechnique de Montréal, Montréal, lettre datée du 3 juillet (1998).
- Haag, W.R. et Hoigné, J. Ozonation of bromide-containing waters: kinetics of formation of hypobromous acid and bromide. *Environ. Sci. Technol.*, 17: 261-267 (1983).
- Pontius, F.W. (dir. de publ.). Water quality and treatment — A handbook of community water supplies. 4<sup>e</sup> édition. American Water Works Association. McGraw-Hill, New York, NY. 1194 pp (1990).
- Luong, T.V., Peters, C.J. et Perry, R. Occurrence of bromide in source and treated waters. *Effluent Water Treat. J.* (mai) : 192-197 (1983).
- Krasner, S.W., Gramith, J.T. et Means, E.G. Formation and control of brominated ozone by-products. Communication présentée dans le cadre de l'Annual American Water Works Association Conference de 1991, Philadelphie, PA (1991).
- Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M. et Aieta, E.M. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 81: 41 (1989).
- Ferguson, D.W., McGuire, M.J., Koch, B., Wolfe, R.L. et Aieta, E.M. Comparing peroxone and ozone for controlling taste and odor compounds, disinfection by-products and micro-organisms. *J. Am. Water Works Assoc.*, 82: 181-191 (1990).
- Lo, B., Williams D.T. et Subramanian, K.S. Bromate levels in Canadian municipal and bottled water. *American Laboratory News* (sous presse).
- Ministère de l'environnement et de la faune du Québec. Hiver 1998. Étude provinciale sur l'eau : eau brute, traitée et distribuée. Données inédites (1988).
- Santé Canada. Étude d'un an sur les sous-produits de désinfection halogénés dans le réseau de distribution d'usines de traitement utilisant trois différents procédés de désinfection. Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé. Ottawa (1996).
- Hutchinson, J., Bailey, K., Lunt, D., Ofgen, T. et Fielding, M. Effects of disinfectants on organic substances in water. National Centre for Environmental Toxicology, Water Research Centre, Medmenham, UK (1995).
- Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable. Documentation annexée à l'ordre du jour, réunion du Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable, 12-14 mai 1997, Ottawa (1997)
- Santé Canada. Étude des concentrations de bromure et de bromate dans différentes sortes d'eau embouteillée. Données inédites. Direction des aliments, Direction générale des aliments, Ottawa (1998).
- U.S. Food and Drug Administration. Foods and drugs. U.S. Code Fed. Regul., Title 21, Parts 137.155, 172.730 (1984).
- Pfaff, J.D. Method 300.0. Determination of inorganic anions in drinking water by ion chromatography. Office of Research and Development, National Exposure Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH (1993).
- Pfaff, J.D. et Brockhoff, C.A. Determining inorganic disinfection by-products by ion chromatography. *J. Am. Water Works Assoc.*, 82: 192-195 (1990).
- Kruithof, J.C., van Dijk-Looyard, A.M., van Genderen, J., van der Jagt, H. et Schippers, J.C. Formation of bromate by ozonation and application of other chemical disinfectants. The Netherlands Waterworks Testing and Research Institute (KIWA), Nieuwegein, Pays-Bas (1992).
- Krasner, S.W., Glaze, W.H., Weinberg, H.S., Daniel, D.A. et Najm, I.M. Formation and control of bromate during ozonation of waters containing bromide. *J. Am. Water Works Assoc.* (janvier) : 71-83 (1993).
- Hautman, D.P. Analysis of trace bromate in drinking water using "selective anion concentration and ion chromatography." Communication présentée dans le cadre de l'American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Toronto, 15-19 novembre (1992).
- Sorrell, R.K. et Hautman, D.P. A simple concentration technique for the analysis of bromate at low levels in drinking water. Communication présentée dans le cadre de l'American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Toronto, 15-19 novembre (1992).
- Lo, B. et Subramanian, K.S. Bromate in drinking water: Trace level determination by ion-chromatography. Proceedings of the 7th National Conference on Drinking Water, Charlottetown, I. P.E. (sous presse).
- AWWA (American Water Works Association). Brominated DBPs [éditorial]. *J. Am. Water Works Assoc.* (janvier) : 41 (1993).
- von Gunten, U. et Hoigné, J. Factors controlling the formation of bromate during ozonation of bromide-containing waters. *J. Water SRT — Aqua*, 41: 299-304 (1992).
- Siddiqui, M.S. et Amy, G.L. Factors affecting DBP formation during ozone-bromide reactions. *J. Am. Water Works Assoc.* (janvier) : 63-72 (1993).
- Fujii, M., Oikawa, K., Saito, H., Fukuhara, C., Onosaka, S. et Tanaka, T. Metabolism of potassium bromate in rats. *In vivo* studies. *Chemosphere*, 13: 1207-1212 (1984).

30. Tanaka, T., Oikawa, K., Fukuhara, C., Saito, H., Onosaka, S., Min, K.S. et Fujii, M. Metabolism of potassium bromate in rats. II. *In vitro* studies. *Chemosphere*, 13: 1213-1219 (1984).
31. Warshaw, B.L., Carter, M.C., Hymes, L.C., Bruner, B.S. et Rauber, A.P. Bromate poisoning from hair permanent preparations. *Pediatrics*, 76: 975-978 (1985).
32. Quick, C.A., Chole, R.A. et Mauer, S.M.. Deafness and renal failure due to potassium bromate poisoning. *Arch. Otolaryngol.*, 101: 494-495 (1975).
33. Matsumoto, I., Morizono, T. et Paparella, M.M. Hearing loss following potassium bromate: two case reports. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 88: 625-629 (1980).
34. Gradus, D.B., Rhoads, M., Bergstrom, L.B. et Jordan, S.C. Acute bromate poisoning associated with renal failure and deafness presenting as hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Nephrol.*, 4: 188-191 (1984).
35. Matsuyama, Z., Katayama, S. et Nadamura, S. A case of sodium bromate intoxication with cerebral lesion. *Rinsho Shinkeigaku*, 33: 535-540 (1993).
36. Gosselin, R.E., Hodge, H.C., Smith, R.P. et Gleason, M.N. Clinical toxicology of commercial products: acute poisoning. Part III. 4<sup>e</sup> édition. Williams & Wilkins, Baltimore, MD. p. 66 (1976).
37. Mack, R.B. Round up the usual suspects. Potassium bromate poisoning. *N. C. Med. J.*, 49: 243-245 (1988).
38. Nakajima, M., Kitazawa, M., Oba, K., Kitagawa, Y. et Toyoda, Y. Effect of route of administration in the micronucleus test with potassium bromate. *Mutat. Res.*, 223: 399-402 (1989).
39. Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., Hiasa, Y., Asahina, S., Takahashi, M., Maekawa, A. et Hayashi, Y. Long-term *in vivo* carcinogenicity test of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Health Perspect.*, 69: 221-235 (1986).
40. Kurokawa, Y., Aoki, S., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T. et Hayashi, Y. Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J. Natl. Cancer Inst.*, 77: 977-982 (1986).
41. Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T. et Hayashi, Y. Relationship between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumors in male F344 rats administered potassium bromate. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, 78: 358-364 (1987).
42. Kurokawa, Y., Matsushima, Y. et Hayashi, Y. Long-term oral administration of potassium bromate in mice. Dans : Proceedings of the 46th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Tokyo, 1987 [cité à la référence 1].
43. Takamura, N., Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Imazawa, T., Onodera, H. et Hayashi, Y. Long-term oral administration of potassium bromate in male Syrian golden hamsters. *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.*, Ser. C., 32: 43-46 (1985) [cité à la référence 1].
44. Kurokawa, Y., Takahashi, M., Kokubo, T., Ohno, Y. et Hayashi, Y. Enhancement by potassium bromate of renal tumorigenesis initiated by N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine in F344 rats. *Gann*, 74: 607-610 (1983).
45. Kurokawa, Y., Auki, S., Imazawa, T., Hayashi, Y., Matsushima, Y. et Takamura, N. Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats initiated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, 76: 583-589 (1985).
46. Umemura, T., Sai, K., Takagi, A., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. A possible role for oxidative stress in potassium bromate (KBrO<sub>3</sub>) carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 16(3): 593-597 (1995).
47. Kasai, H., Nishimura, S., Kurokawa, Y. et Hayashi, Y. Oral administration of the renal carcinogen, potassium bromate, specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in rat target organ DNA. *Carcinogenesis*, 18: 1959-1961 (1987).
48. Kurata, Y., Diwan, B.D. et Ward, J.M. Lack of renal tumour-initiating activity of a single dose of potassium bromate, a genotoxic renal carcinogen in male F344/NCr rats. *Food Chem. Toxicol.*, 30: 251-259 (1992).
49. DeAngelo, A.B., George, M.H., Kilburn, S.R., Moore, T.M. et Wolf, D.C. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. *Toxicol. Pathol.*, 26(5): 587-594 (1999).
50. Kurokawa, Y., Takamura, N., Matsuoka, C., Imazawa, T., Matsushima, Y., Onodera, H. et Hayashi, Y. Comparative studies on lipid peroxidation in the kidney of rats, mice, and hamsters and on the effect of cysteine, glutathione, and diethyl maleate treatment on mortality and nephrotoxicity after administration of potassium bromate. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 6: 489-501 (1987).
51. Sai, K., Takagi, A., Umemura, T., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. Relation of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in rat kidney to lipid peroxidation, glutathione level and relative organ weight after a single administration of potassium bromate. *Jpn. J. Cancer Res.*, 82: 165-169 (1991).
52. Chipman, J.K., Davies, J.E., Parsons, J.L., Nair, J., O'Neill, G. et Fawell, J.K. DNA oxidation by potassium bromate; a direct mechanism or linked to lipid peroxidation. *Toxicology*, 126: 93-102 (1997).
53. Sai, K., Tyson, C.A., Thomas, D.W., Dabbs, J.E., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. Oxidative DNA damage induced by potassium bromate in isolated rat renal proximal tubules and renal nuclei. *Cancer Lett.*, 87: 1-7 (1994).
54. Sai, K., Umemura, T., Takagi, A., Hasegawa, R. et Kurokawa, Y. The protective role of glutathione, cysteine and vitamin C against oxidative DNA damage induced in rat kidney by potassium bromate. *Jpn. J. Cancer Res.*, 83: 45-51 (1992).
55. Sai, K., Hayashi, M., Takagi, A., Hasegawa, R., Sofuni, T. et Kurokawa, Y. Effect of antioxidants on induction of micronuclei in rat peripheral blood reticulocytes by potassium bromate. *Mutat. Res.*, 269: 113-118 (1992).
56. Ishidate, M., Jr., Yoshikawa, K. et Sofuni, T. Studies on the mutagenicity of potassium bromate and other oxidizing chemicals. Dans : Proceedings of the 41st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (1982) [cité à la référence 1].
57. Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M. et Sugiyama, T. Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. Compte rendu d'une réunion organisée par l'Agence internationale de recherche sur le cancer et la Commission de la communauté européenne, tenue à Hanovre, République fédérale d'Allemagne, 4-9 juin 1979. Dans : Molecular and cellular aspects of carcinogen screening tests. R. Montesano, H. Bartsch et L. Tomatis (dir. de publ.). Publications scientifiques de l'AIIRC, n° 27, Lyon, France. pp. 324-330 (1980).
58. Ishidate, M., Jr., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M. et Matsuoka, A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.*, 22: 623-636 (1984).

59. Fujie, K., Shimazu, H., Matsuda, M. et Sugiyama, T. Acute cytogenetic effects of potassium bromate on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat. Res.*, 206: 455-458 (1988).
60. Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T. et Ishidate, M., Jr. Micro-nucleus test with mice on 39 food additives and 3 miscellaneous chemical substances. *Food Chem. Toxicol.*, 26: 487-500 (1989).
61. Awogi, T., Murata, K., Uejima, M., Kuwahara, T., Asanami, S., Shimono, K. et Morita, T. Induction of micronucleated reticulocytes by potassium bromate and potassium chromate in CD-1 male mice. *Mutat. Res.*, 278: 181-185 (1992).
62. OMS (Organisation mondiale de la santé). Seventh report of the Expert Committee on Food Additives on the specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents. Organisation mondiale de la santé, Technical Report Series No. 281, Genève. p. 164 (1964).
63. Krewski, D., Gaylor, D. et Szyszkowicz, M. A model-free approach to low-dose extrapolation. *Environ. Health Perspect.*, 90: 279-285 (1991).