



Santé  
Canada

Health  
Canada

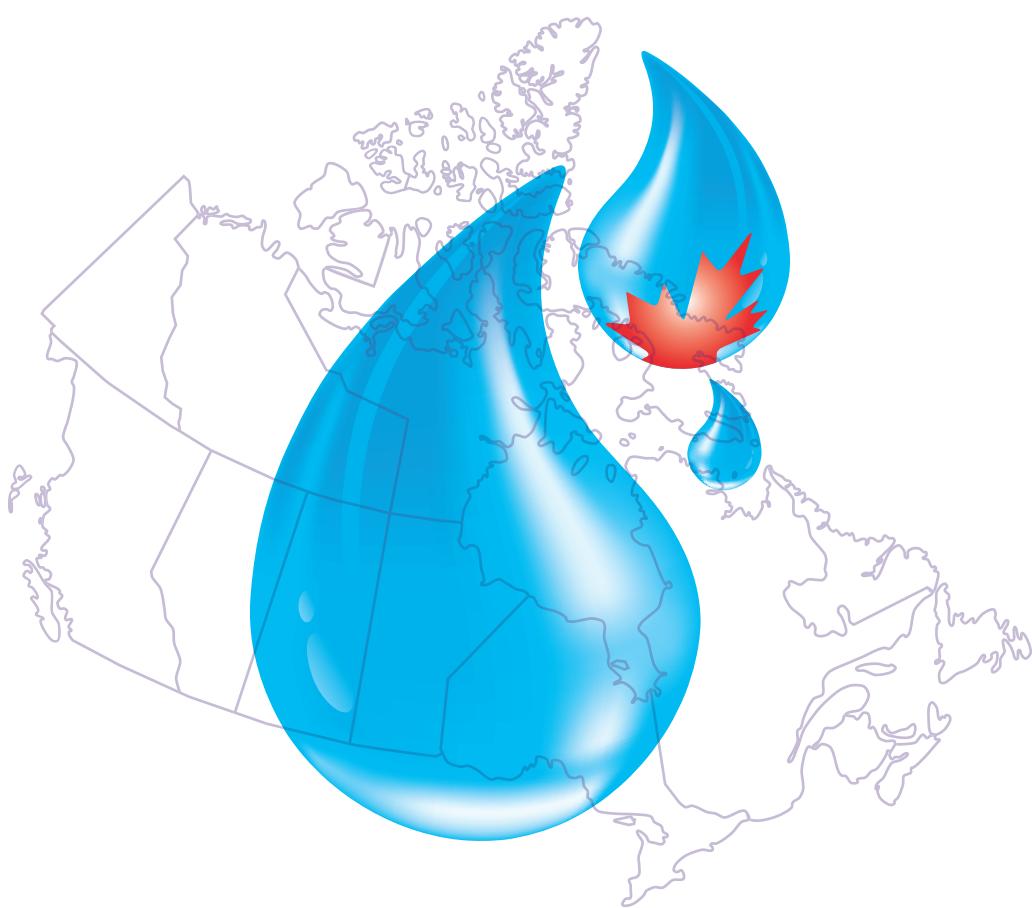
*Votre santé et votre  
sécurité... notre priorité.*

*Your health and  
safety... our priority.*

# Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

**N-Nitrosodiméthylamine (NDMA)**



Canada

*Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.*

Publication autorisée par  
le ministre de la Santé.

*Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique N-nitrosodiméthylamine (NDMA)*  
est disponible sur Internet à l'adresse suivante : [www.santecanada.gc.ca](http://www.santecanada.gc.ca)

Also available in English under the title:

*Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document N-Nitrosodimethylamine (NDMA)*

La présente publication est disponible sur demande  
sous d'autres formes.

Pour obtenir plus de renseignements ou des copies supplémentaires, veuillez communiquer avec :

Publications  
Santé Canada  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Tél. : 613-954-5995  
Téléc. : 613-941-5366  
Courriel : [info@hc-sc.gc.ca](mailto:info@hc-sc.gc.ca)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de la Santé, 2011

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H128-1/11-662F  
ISBN : 978-1-100-97924-3

# **Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada**

**Document technique**

***N*-Nitrosodiméthylamine (NDMA)**

**Préparé par le  
Comité fédéral-provincial-territorial sur  
l'eau potable  
du  
Comité fédéral-provincial-territorial sur  
la santé et l'environnement**

**Santé Canada  
Ottawa (Ontario)**

**Janvier 2011**

Le présent document peut être cité de la façon suivante :

Santé Canada (2011). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — *N*-Nitrosodiméthylamine. Bureau de l'eau, de l'air et des changements climatiques, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). (Numéro de catalogue H128-1/11-662F)

Le présent document a été rédigé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable du Comité fédéral-provincial-territorial sur la santé et l'environnement.

---

Vous pouvez faire parvenir vos questions ou vos commentaires à l'adresse suivante :

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  
269, av. Laurier Ouest, indice de l'adresse 4903D  
Ottawa (Ontario)  
Canada K1A 0K9

Tél. : 613-948-2566  
Téléc. : 613-952-2574  
Courriel : [water\\_eau@hc-sc.gc.ca](mailto:water_eau@hc-sc.gc.ca)

Vous trouverez d'autres documents techniques concernant les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sur la page Web suivante : [www.santecanada.gc.ca/eauqualite](http://www.santecanada.gc.ca/eauqualite)

---

## Table des matières

<u>Partie I. Vue d'ensemble et application .....</u>	1
1.0    Recommandation.....	1
2.0    Sommaire .....	1
2.1    Effets sur la santé .....	1
2.2    Exposition.....	1
2.3    Traitement .....	2
3.0    Application de la recommandation .....	2
3.1    Surveillance.....	3
<u>Partie II. Science et considérations techniques .....</u>	4
4.0    Propriétés, utilisations, sources et devenir dans l'environnement .....	4
4.1    Propriétés, utilisations et sources dans l'environnement .....	4
4.2    Devenir dans l'environnement .....	5
5.0    Exposition.....	6
5.1    Eau.....	6
5.2    Air.....	8
5.3    Aliments .....	9
5.4    Produits de consommation .....	10
5.5    Contribution de l'eau potable à l'exposition totale .....	10
5.6    Exposition par voies multiples par l'eau potable .....	11
5.6.1    Exposition cutanée .....	11
5.6.2    Exposition par inhalation .....	12
6.0    Méthodes d'analyse.....	12
7.0    Considérations de traitement.....	13
7.1    Formation de la NDMA durant la désinfection.....	13
7.2    Prévention de la formation de la NDMA .....	14
7.3    Technologies de traitement .....	14
7.3.1    Échelle municipale .....	15
7.3.1.1    Irradiation aux UV et oxydation avancée.....	15
7.3.1.2    Osmose inverse et adsorption.....	16
7.3.2    Échelle résidentielle .....	16
8.0    Cinétique et métabolisme .....	17
8.1    Absorption.....	17
8.2    Distribution et excrétion.....	17
8.3    Métabolisme .....	17

9.0	Effets sur la santé .....	19
9.1	Effets chez les humains .....	19
9.1.1	Toxicité aiguë et à court terme .....	19
9.1.2	Épidémiologie : effets cancérogènes .....	19
9.2	Effets chez les animaux de laboratoire et <i>in vitro</i> .....	20
9.2.1	Toxicité aiguë .....	20
9.2.2	Exposition à court terme .....	20
9.2.3	Exposition à long terme et cancérogénicité .....	20
9.2.4	Génotoxicité et effets connexes .....	21
9.2.5	Toxicité pour la reproduction et le développement .....	22
9.2.6	Mode d'action .....	23
10.0	Classification et évaluation .....	25
10.1	Considérations internationales .....	26
11.0	Justification .....	27
12.0	Bibliographie .....	28
	Annexe A : Liste des acronymes .....	41

Janvier 2011

## **N-Nitrosodiméthylamine (NDMA)<sup>1</sup>**

### **Partie I. Vue d'ensemble et application**

#### **1.0 Recommandation**

*La concentration maximale acceptable (CMA) pour la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) dans l'eau potable est de 0,000 04 mg/L (0,04 µg/L).*

#### **2.0 Sommaire**

Les niveaux de NDMA dans l'eau potable au Canada sont généralement très faibles. Il n'existe aucun usage industriel ou commercial de la NDMA au Canada. Elle peut être présente dans les eaux de surface et les eaux souterraines, mais sa présence dans l'eau potable résulte principalement de sa formation durant le processus de traitement de l'eau, en particulier le traitement aux chloramines.

Le présent document technique passe en revue et analyse tous les risques pour la santé reconnus comme étant associés à la NDMA dans l'eau potable, en tenant compte de toutes les voies d'exposition liées à l'eau potable, à savoir l'ingestion ainsi que l'absorption cutanée lors d'une douche ou d'un bain; il semble toutefois que l'inhalation ne soit pas une voie importante d'exposition à la NDMA. Des études et approches nouvelles y sont examinées, en prenant en considération la disponibilité des technologies de traitement appropriées. La recommandation pour la NDMA dans l'eau potable établie à partir de cet examen est une concentration maximale acceptable (CMA) de 0,000 04 mg/L (0,04 µg/L). Elle repose sur les effets sur la santé liés au cancer, et on estime qu'elle protège de tous les effets sur la santé.

#### **2.1 Effets sur la santé**

En se basant principalement sur les données probantes cancérogénicité chez les animaux, il est très probable que la NDMA soit cancérogène pour les humains. Par conséquent, peu d'études ont été réalisées sur ses autres effets néfastes possibles sur la santé. La concentration maximale acceptable pour la NDMA dans l'eau potable a été établie en fonction de l'incidence du cancer du foie chez des rats mâles et femelles, par le calcul d'un risque unitaire à vie.

#### **2.2 Exposition**

La population canadienne peut être exposée à la NDMA par l'eau, l'air et les aliments. On considère que l'eau potable n'est qu'une source mineure d'exposition à la NDMA comparativement aux autres sources. Dans l'ensemble, les concentrations de NDMA mesurées dans les approvisionnements en eau du Canada sont normalement bien inférieures à la CMA.

---

<sup>1</sup> Ce document technique a d'abord été préparé au Canada comme document d'information pour l'élaboration des *Directives de qualité pour l'eau de boisson* (2008) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et a ensuite été révisé en fonction des politiques et des perspectives canadiennes.

### 2.3 Traitement

La présence de la NDMA dans l'eau potable est principalement associée au traitement de l'eau. Elle peut se former par suite du traitement aux chloramines et, dans une moindre mesure, de la chloration, ainsi que de l'utilisation de certains coagulants et résines échangeuses d'anions. Par conséquent, les méthodes les plus efficaces pour réduire la concentration de NDMA dans l'eau potable consistent à éliminer les précurseurs organiques azotés (incluant les substances humiques) de l'eau non traitée ou à modifier la méthode de désinfection afin de réduire sa formation sans compromettre l'efficacité du procédé de désinfection. Toute modification à la stratégie de désinfection doit prendre en considération la formation possible d'autres sous-produits de désinfection dans l'ensemble du système et faire l'objet d'essais pilotes. Il est techniquement possible de réduire la quantité de NDMA dans l'eau potable à l'aide de l'irradiation aux rayons ultraviolets (UV), mais ce procédé peut se révéler complexe pour les petites installations.

## 3.0 Application de la recommandation

*Remarque : Des instructions précises concernant l'application de la recommandation doivent être obtenues auprès de l'autorité appropriée en matière d'eau potable dans le secteur de compétence concerné.*

Les opérateurs des usines de traitement d'eau potable devraient s'efforcer de maintenir faibles les concentrations de NDMA en mettant en œuvre des stratégies visant à empêcher sa formation durant le traitement de l'eau, sans compromettre l'efficacité de la désinfection. La NDMA est considérée comme probablement cancérogène chez l'humain. Le risque d'effets néfastes sur la santé associés à l'exposition à la NDMA n'est pas plus élevé chez des sous-populations, comme les enfants et les femmes enceintes, que pour l'ensemble de la population.

La recommandation pour l'eau potable a été établie en fonction d'une exposition à vie à la NDMA dans l'eau potable. Pour les sources d'approvisionnement en eau potable dont les concentrations dépassent à l'occasion et pour de courtes périodes la CMA, on suggère l'élaboration et la mise en œuvre d'un plan approprié à ces situations. Dans le cas de dépassements plus importants et de longue durée auxquels on ne peut remédier par le traitement, on suggère de recourir à d'autres sources d'eau potable.

Une recommandation concernant un cancérogène est généralement établie à une concentration à laquelle l'accroissement du risque de cancer est considéré comme étant « essentiellement négligeable » pour une exposition pendant la vie entière (70 ans) par l'eau potable. Dans le cadre des recommandations pour la qualité de l'eau potable, Santé Canada entend par « essentiellement négligeable » une plage allant d'un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 100 000 personnes à un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour un million de personnes (c.-à-d.  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$ ) exposées à un contaminant à la CMA pendant toute une vie. Dans le cas de la NDMA, la recommandation proposée correspond à la concentration qui présenterait un risque essentiellement négligeable d'un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 100 000 personnes (c.-à-d.  $10^{-5}$ ) exposées à la NDMA à sa CMA pendant toute une vie, et prend en considération les limites des procédés de traitement.

### **3.1 Surveillance**

En général, la surveillance de la NDMA devrait être faite annuellement. Lorsque les caractéristiques de l'eau non traitée ou des stratégies de traitement et de désinfection favorise la formation de la NDMA, on recommande une surveillance trimestrielle de la NDMA dans l'eau traitée provenant des sources d'eau de surface et d'eau souterraine. Cette surveillance pourrait être réduite à une fréquence annuelle si la surveillance effectuée de façon régulière ne démontre pas la présence de NDMA dans l'eau traitée. La surveillance devrait être effectuée à l'usine de traitement d'eau et aux emplacements du réseau de distribution qui ont la plus longue durée de rétention des désinfectants.

Lors de la détermination des besoins de surveillance de la NDMA, il faudrait tenir compte des facteurs suivants : la présence de précurseurs de la NDMA ou de composés contenant de l'azote; le type de coagulant utilisé; le type de résine échangeuses d'anions utilisée; la pratique de désinfection (p. ex., chloramination ou poste de rechloration). Il pourrait être nécessaire, selon les systèmes spécifiques, d'augmenter la fréquence de surveillance pour les usines qui traitent de l'eau de surface pendant les périodes où les caractéristiques de l'eau à la source favorisent la formation de sous-produits.

## **Partie II. Science et considérations techniques**

### **4.0 Propriétés, utilisations, sources et devenir dans l'environnement**

#### **4.1 Propriétés, utilisations et sources dans l'environnement**

La *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) est la plus simple des dialkylnitrosamines. Sa formule moléculaire est C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O (ATSDR, 1989). La NDMA est également connue sous les noms de diméthylnitrosamine, *N, N*-diméthylnitrosamine, *N*-méthyl-*N*-nitrosométhanamine, *N*-nitroso-*N, N*-diméthylamine, DMN et DMNA. La NDMA est un liquide jaune et huileux, volatil et combustible. Ses propriétés physico-chimiques sont indiquées dans le tableau 1.

**Tableau 1. Propriétés physico-chimiques de la NDMA**

Propriété	Valeur <sup>a</sup>
Masse moléculaire relative	74,08
Point de fusion	−50 °C
Point d'ébullition	151 à 154 °C
Tension de vapeur	1 080 Pa à 25 °C
Solubilité dans l'eau	miscible
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol/eau (Log K <sub>oe</sub> )	0,57
Constante de la loi de Henry (K <sub>aw</sub> )	3,34 Pa·m <sup>3</sup> /mole à 25 °C

<sup>a</sup> Inclut les valeurs expérimentales et calculées citées dans Callahan et coll. (1979), Clayton et Clayton (1981), ATSDR (1989), Budavari et coll. (1989), MEO (1991) et DMER et AEL (1996).

La NDMA est un sous-produit des procédés industriels qui utilisent des nitrates ou des nitrites et des amines à différents pH (ATSDR, 1989; PISSC, 2002). Elle se forme de manière accidentelle lorsque des alkylamines, principalement la diméthylamine (DMA) et la triméthylamine, se trouvent en présence et réagissent avec des oxydes d'azote, de l'acide nitreux ou des sels de nitrite ou lorsqu'il y a trans-nitrosation par des composés nitrés ou nitrosés (ATSDR, 1989). La NDMA peut donc être présente dans les rejets dans l'environnement de diverses industries, notamment celles de fabrication du caoutchouc, de tannage du cuir, de fabrication de pesticides, de transformation des aliments, de fabrication de teintures et les fonderies, et se retrouver dans les effluents des stations d'épuration des eaux usées. Ces rejets sont responsables de la présence de la NDMA dans différents milieux, notamment l'air, le sol et l'eau. Presque tous les rejets dans l'environnement sont déversés dans l'eau. La NDMA peut aussi se former dans l'eau potable à la suite de la dégradation de la diméthylhydrazine (un composant du propergol) (Siddiqui et Atasi, 2001; Mitch et coll., 2003b). De plus, la NDMA a été décelée dans les émissions des gaz d'échappement des véhicules à moteur diesel (Goff et coll., 1980).

La NDMA peut se former directement dans les eaux d'égout, sous l'effet de la transformation biologique et chimique des alkylamines en présence de nitrates ou de nitrites (Ayanaba et Alexander, 1974; ATSDR, 1989). Elle peut également être libérée dans l'environnement, à la suite de l'épandage de boues d'épuration sur des sols riches en nitrates ou en nitrites. Mitch et Sedlack (2004) ont démontré que la désinfection au chlore des effluents d'eau usée produit de la NDMA. Elle peut aussi être libérée dans l'environnement suite à l'application de boues résiduaires à des sols riches en nitrate ou en nitrite. Le précurseur de la

NDMA, la DMA, peut pénétrer dans les eaux de surface à partir des eaux de ruissellement agricoles, puisqu'il a été décelé dans les fèces de vaches laitières (van Rheenan, 1962).

La NDMA peut aussi se former durant le traitement de l'eau potable (MEO, 1994). Dans les usines de traitement d'eau utilisant un procédé de chloration ou un traitement aux chloramines en présence de matière organique azotée, il y a formation de NDMA en tant que sous-produit de la désinfection (Richardson, 2003). Des précurseurs de la NDMA tels que la DMA et la triméthylamine peuvent être décelés dans l'eau traitée avec des polyélectrolytes cationiques à base d'azote (Wilczak et coll., 2003) ou des résines échangeuses d'ions (Kimoto et coll., 1980). Consulter la section 7.0 pour en savoir davantage sur la formation de la NDMA durant les procédés de désinfection.

La NDMA peut aussi être libérée dans l'environnement à la suite de l'utilisation de certains pesticides contaminés par ce composé (Pancholy, 1978). La NDMA est en effet présente dans divers pesticides de qualité technique et commerciale, utilisés en agriculture, dans les hôpitaux et à domicile, par suite de sa formation durant leur fabrication ou leur entreposage. Les préparations de pesticides suivantes contenant de la DMA peuvent aussi contenir de la NDMA comme microcontaminant : la bénazoline, le bromacil, le dicamba, l'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique (2,4-D), le mécoprop et l'acide (4-chloro-2-méthylphénoxy) acétique (MCPA) (PISSC, 2002).

Dans les années 1990, des tests réalisés au Canada sur plus de 100 échantillons de préparations de pesticides (sel de DMA des herbicides phénoxy) potentiellement contaminés par la NDMA ont permis d'en déceler la présence dans 49 % des échantillons, avec une concentration moyenne de 0,44 µg/g; seuls six échantillons contenaient des concentrations supérieures à 1,0 µg/g (1,02 à 2,32 µg/g). Les concentrations de NDMA dans les pesticides ont diminué au fil des ans. En 1994, environ un million de kilogrammes d'herbicides du type phénoxy d'usage commercial contenant de la DMA ont été épandus sur les sols au Canada (Moore, 1999). D'après la quantité de ce type d'herbicides épandue en 1994, la concentration moyenne de NDMA de 0,44 µg/g et le taux de détection de 49 %, on a estimé qu'environ 200 g de NDMA ont pu être libérés dans l'environnement par suite de l'utilisation de ces herbicides (PISSC, 2002).

Il n'existe aucun usage industriel ou commercial de la NDMA au Canada ou aux États-Unis. La NDMA a déjà été utilisée au Canada et est possiblement toujours utilisée dans d'autres pays comme produit ignifuge dans les préparations de caoutchouc ainsi que dans l'industrie chimique organique comme produit intermédiaire, catalyseur, antioxydant, additif pour lubrifiants et plastifiant pour copolymères (ATSDR, 1989; Budavari et coll., 1989).

## 4.2 Devenir dans l'environnement

La NDMA a une faible tension de vapeur (1 080 Pa à 25 °C). Il est peu probable que la NDMA, émise ou formée dans l'air, soit adsorbée sur des particules en suspension dans l'air. Elle devrait exister presque entièrement sous forme de vapeur. Le jour, elle se dégrade rapidement sous l'effet de la photolyse directe pour former de la diméthylnitramine. La demi-vie photolytique de la vapeur de NDMA exposée à la lumière du soleil se situe entre 0,5 et 1,0 heure (Hanst et coll., 1977). La demi-vie de la réaction avec des radicaux hydroxyles dans l'air varie entre 25,4 et 254 heures (Atkinson, 1985). La modélisation de la distribution de la NDMA dans l'environnement est fondée sur une demi-vie de cinq heures dans l'air (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). Cette courte demi-vie dans l'air semble indiquer que ce composé n'est pas persistant dans ce milieu.

Comme la NDMA est miscible à l'eau et que sa tension de vapeur et son coefficient de partage  $n$ -octanol/eau ( $\log K_{oe} = 0,57$ ) sont faibles, elle risque peu de se bioaccumuler, de

s'adsorber sur des particules ou de se volatiliser en quantités appréciables (Thomas, 1982; ATSDR, 1989; MEO, 1991). L'oxydation, l'hydrolyse, la biotransformation et la biodégradation n'influent pas de façon importante sur le devenir de la NDMA dans les eaux lacustres (Tate et Alexander, 1975). La photodégradation est son principal procédé d'élimination du milieu aquatique et son efficacité dépend des caractéristiques du milieu aquatique en question. En général, la photodégradation de la NDMA se fait beaucoup plus lentement dans les eaux ayant une forte concentration de substances organiques et de matières en suspension que dans les eaux claires. La vitesse de dégradation par photolyse peut être sensiblement réduite par la présence de facteurs nuisant à la transmission de la lumière, comme une couverture de glace sur les cours d'eau récepteurs (PISSC, 2002; OMS, 2008). Cette observation est corroborée par le potentiel de persistance de la NDMA dans les eaux souterraines, et donc en l'absence de lumière (MEO, 1991). DMER et AEL (1996) ont supposé une demi-vie de 17 heures dans les eaux de surface, à 25 °C, pour modéliser la distribution de la NDMA dans l'environnement pour Environnement Canada et Santé Canada (2001). Howard et coll. (1991), pour leur part, font état d'une demi-vie variant de 1 008 à 8 640 heures dans les eaux souterraines, selon une estimation de la biodégradation aérobie en milieu aqueux sans acclimatation.

À la surface du sol, la NDMA est rapidement éliminée par photolyse et volatilisation. Oliver (1979) a indiqué que 30 à 80 % d'une concentration non déclarée de NDMA s'est volatilisée dans les quelques heures suivant son application à la surface du sol. Tel que résumé par Haruta et coll. (2008), la NDMA disparaît rapidement des sols recevant des eaux usées récupérées, par dégradation microbienne et volatilisation.

En revanche, une fois incorporée sous la surface, la NDMA devient très mobile et peut migrer vers les eaux souterraines. Par ailleurs, la biodégradation dans le sol est légèrement plus lente en milieu anaérobique (ATSDR, 1989). Le type de sol influe peu sur la biodégradation de la NDMA. La biodégradation sera par contre meilleure dans un sol aéré que dans un sol détrempe. Enfin, la présence dans le sol de bactéries préalablement exposées à la NDMA en augmentent la biodégradation (Mallik et Tesfai, 1981).

## 5.0 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés à la NDMA par l'eau, l'air et les aliments. De plus, certains segments de la population peuvent y être exposés par l'utilisation de certains produits de consommation ou sur le lieu de travail.

### 5.1 Eau

Au Canada, les rejets de NDMA dans l'eau ont été mesurés principalement en Ontario et varient considérablement. Ces écarts entre les taux de NDMA ont été démontrés en 1996, lorsqu'une usine de produits chimiques a rejeté dans la rivière St. Clair des eaux usées contenant de la NDMA à une concentration de 0,266 µg/L (Environnement Canada, 1997). En avril 1997, les concentrations de NDMA dans les eaux usées de cette même usine variaient considérablement par rapport aux mesures de l'année précédente, se situant entre 0,096 et 0,224 µg/L au point de rejet dans les eaux de surface. Les rejets de NDMA devraient diminuer, puisque l'entreprise a installé une station d'épuration des eaux usées en 1998 (PISSC, 2002).

Lors d'une analyse des effluents des stations d'épuration des eaux usées de l'Ontario réalisée en 1990, de la NDMA a été décelée dans 27 des 39 échantillons analysés, la concentration maximale atteignant alors 0,22 µg/L (MEO, 1991). Des 390 échantillons d'eau de surface non

traitée prélevés, de 1990 à juillet 1998, dans 101 usines de traitement d'eau de l'Ontario, on a décelé de la NDMA ( $> 0,001 \mu\text{g}/\text{L}$ ) dans les échantillons d'eau brute de 37 de ces usines, à une concentration moyenne de  $1,27 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{L}$ . La plus forte concentration de NDMA dans l'eau brute a été de  $0,008 \mu\text{g}/\text{L}$ ; cette concentration a été observée dans deux usines de traitement d'eau, en 1996 (PISSC, 2002).

En 1990, les concentrations de NDMA dans 24 échantillons d'eau souterraine prélevés à différents endroits de l'Ontario étaient inférieures aux limites de détection (lesquelles variaient de  $0,001$  à  $0,010 \mu\text{g}/\text{L}$ ) (MEO, 1991). Des concentrations de NDMA se situant entre  $1,3$  et  $2,9 \mu\text{g}/\text{L}$  ont été mesurées dans l'aquifère municipal d'Elmira contaminé par une usine de produits chimiques située à proximité (Kornelsen et coll., 1989). Les puits municipaux alimentés par cet aquifère ont été condamnés en 1989 (Ireland, 1989).

Sur quarante des 100 sites de l'Ontario échantillonnés (313 échantillons au total) entre 1994 et 1996, au moins un échantillon contenait de la NDMA à une concentration supérieure à la limite de détection de  $0,001 \mu\text{g}/\text{L}$ . La concentration moyenne était de  $0,0027 \mu\text{g}/\text{L}$ . Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans les échantillons prélevés dans les usines de traitement d'eau utilisant un prémélange particulier de polyamine et d'alun comme coagulant (MEO, 1996). Une concentration de  $0,04 \mu\text{g}/\text{L}$  a notamment été observée à l'usine de traitement d'eau de Huntsville, en Ontario. La NDMA a aussi été décelée dans chacun des 20 échantillons prélevés dans quatre usines de traitement d'eau utilisant ce même coagulant. La concentration moyenne de NDMA dans ces 20 échantillons était de  $0,012 \mu\text{g}/\text{L}$ , alors que la concentration moyenne dans les 293 autres échantillons prélevés aux endroits où ce coagulant n'était pas utilisé était de  $0,002 \mu\text{g}/\text{L}$ .

Des données plus récentes, obtenues dans le cadre du Programme de surveillance de l'eau potable de l'Ontario, font état de trois cas, observés entre 1998 et 1999, où les concentrations de NDMA dans l'eau qui sort de l'usine de traitement ont dépassé la norme provinciale de  $0,009 \mu\text{g}/\text{L}$ . Ce dépassement variait de  $0,012$  à  $0,027 \mu\text{g}/\text{L}$  (MEO, 2009).

Des analyses récentes effectuées dans différents réseaux de distribution et usines de traitement d'eau du Canada ont indiqué des concentrations de NDMA variant de  $< 1$  à  $12 \text{ ng}/\text{L}$  partout sauf dans un réseau de distribution où elles étaient supérieures à  $100 \text{ ng}/\text{L}$  (Charrois et coll., 2004, Tugulea et coll., 2008). Des échantillons d'eau potable et d'eau non traitée ont été analysés dans le cadre de la validation des méthodes d'analyse élaborées par Charrois et coll. (2004). Une série d'échantillons provenait d'une ville de l'Alberta ayant recours à la désinfection aux chloramines et aux UV. Aucune concentration de NDMA n'a été décelée dans la source d'eau (limites de détection variant de  $0,0004$  à  $0,0016 \mu\text{g}/\text{L}$ ); par contre, l'eau à sa sortie de l'usine de traitement et dans le réseau de distribution contenaient respectivement des concentrations de NDMA de  $0,067 \mu\text{g}/\text{L}$  et de  $0,16 \mu\text{g}/\text{L}$ . Une analyse plus approfondie a confirmé que les échantillons prélevés dans le réseau de distribution contenaient des concentrations beaucoup plus élevées de NDMA que ceux prélevés à la sortie de l'usine de traitement. D'autres études doivent être menées pour mesurer les concentrations de NDMA dans les réseaux de distribution des usines de traitement d'eau utilisant des chloramines.

Dans une autre étude, Charrois et coll. (2007) ont analysé l'eau de 23 sites dans 20 réseaux de distribution en Alberta. Les auteurs ont rapporté des concentrations de NDMA à au moins un site de chacun de six de ces systèmes, à des concentrations allant de moins de la limite de détection de la méthode de  $5 \text{ ng}/\text{L}$  à  $100 \text{ ng}/\text{L}$ . Cinq de ces six systèmes utilisaient la chloramine comme désinfectant secondaire ou leur source d'eau comportait des concentrations naturelles d'ammoniac.

Dans une enquête canadienne de 33 usines de traitement effectuée en 2009 (Tugulea et coll., 2010), de faibles concentrations de NDMA ont été décelées dans trois usines. Les concentrations variant de 1 à 2 ng/L ont été trouvée dans les échantillons d'eau traitée et d'eau dans le réseau de distribution de chaque usine. Les trois usines où la NDMA a été décelée utilisait la chloramine comme désinfectant secondaire.

En 2001, le California Department of Health Services a réalisé une étude des concentrations de NDMA dans les réseaux d'alimentation en eau potable de la Californie (DHS, 2002). Trois des 20 réseaux utilisant des chloramines avaient des concentrations de NDMA supérieures à 0,01 µg/L, tandis que les huit réseaux utilisant seulement du chlore libre avaient des concentrations de NDMA inférieures à 0,005 µg/L.

La présence de la NDMA dans l'eau potable est généralement associée à sa formation durant le traitement de l'eau plutôt qu'à sa présence dans la source d'eau. La nature et la quantité des composés précurseurs ainsi que la méthode de désinfection utilisée sont des facteurs qui influent sur sa formation. Le traitement aux chloramines est le procédé de désinfection secondaire le plus souvent associé à la formation de la NDMA, l'espèce prédominante de nitrosamines formée durant ce procédé. Les mécanismes de formation de la nitrosamine associés à la désinfection de l'eau sont abordés à la section 7.0. On s'attend à ce que la formation de nitrosamines se poursuive dans les réseaux de distribution contenant de la chloramine.

## 5.2 Air

On dispose de peu de données sur la présence ou les concentrations de NDMA dans l'air ambiant (c.-à-d. l'air extérieur) que ce soit au Canada ou ailleurs dans le monde. Les données canadiennes disponibles ne touchent que la province d'Ontario, où des mesures à court terme ont été prises dans le voisinage immédiat de sources ponctuelles potentielles de rejet dans l'atmosphère, afin de les comparer aux mesures de fond dans d'autres milieux urbains.

On ne possède pas de données sur les concentrations atmosphériques en régions rurales. Les sept échantillons prélevés dans cinq villes dans le cadre d'un échantillonnage fait en 1990 dans différents emplacements industriels et urbains de l'Ontario ont tous indiqué des concentrations de NDMA inférieures à la limite de détection (laquelle variait de 0,0034 à 0,0046 µg/m<sup>3</sup>) (MEO, 1990). Selon des relevés de l'air ambiant effectués en 1990 à proximité d'une usine de production de produits chimiques située à Elmira, en Ontario, les concentrations de NDMA dans 41 échantillons ont varié d'une quantité non décelable (limites de détection variant de 0,0029 à 0,0048 µg/m<sup>3</sup>) à 0,230 µg/m<sup>3</sup>; dans 20 de ces 41 échantillons, les concentrations étaient supérieures ou égales à la limite de détection (MEO, 1990). Les concentrations les plus élevées ont été mesurées dans le périmètre de l'usine de production, tandis que la concentration maximale mesurée à l'extérieur de ce périmètre était de 0,079 µg/m<sup>3</sup>. Des échantillons prélevés à proximité d'un site industriel à Kitchener, en Ontario, en 1992, ont indiqué des concentrations semblables de NDMA (MEO, 1992).

Des données disponibles aux États-Unis (Brunnemann et Hoffmann, 1978) et en Autriche (Stehlik et coll., 1982; Klus et coll., 1992) ont signalé des concentrations élevées de NDMA dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante. La concentration maximale de NDMA dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante était de 0,24 µg/m<sup>3</sup>; par contre, la NDMA n'a pas été décelée (< 0,003 µg/m<sup>3</sup>) dans l'air intérieur de la résidence d'un non-fumeur, échantillonné de la même manière (Brunnemann et Hoffmann, 1978). Dans ces deux pays, les concentrations de NDMA dans l'air intérieur contaminé par la fumée de tabac ambiante variaient généralement de 0,01 à 0,1 µg/m<sup>3</sup> (Santé Canada, 1999).

### 5.3 Aliments

La NDMA peut se former durant la transformation, la conservation ou la préparation des aliments, à partir de composés précurseurs déjà présents dans les aliments ou qui y sont ajoutés. Les produits alimentaires les plus souvent contaminés par la NDMA peuvent être répartis entre les catégories générales suivantes (PISSC, 2002) :

- les aliments conservés par l'addition de nitrate ou de nitrite, comme les salaisons (en particulier le bacon) et les fromages (ces méthodes de conservation introduisant des agents de nitrosation dans les aliments);
- les aliments conservés par fumage, comme le poisson et les produits de viande (les oxydes d'azote présents dans la fumée agissant comme des agents de nitrosation);
- les aliments déshydratés par des gaz de combustion, comme le malt, le lait en poudre écrémé et les épices (les gaz de combustion pouvant contenir des oxydes d'azote);
- les aliments marinés, en particulier les légumes (à cause de la réduction microbienne des nitrates en nitrites); et
- les aliments cultivés ou entreposés dans des conditions humides (entraînant la formation de nitrosamines par des bactéries contaminantes).

Il faut toutefois noter que la plupart des données relatives aux concentrations de NDMA dans les aliments proviennent d'études réalisées dans les années 1970 et 1980, et qu'elles pourraient donc ne pas permettre d'estimer de façon fiable l'exposition actuelle à cette substance, étant donné les limites de la méthode d'analyse utilisée à cette période. De plus, des efforts ont été déployés au Canada et ailleurs afin de réduire le risque d'exposition à la NDMA dans les aliments, notamment en diminuant constamment les concentrations de nitrites admissibles pour conserver les aliments, en interdisant l'utilisation des nitrates pour certains groupes d'aliments et en utilisant davantage des inhibiteurs de la nitrosation, tels que l'ascorbate et l'érythorbate (Cassens, 1997; Sen et Baddoo, 1997).

Les niveaux de NDMA dans les aliments canadiens vers la fin des années 1970 et au début des années 1980 ont fait l'objet d'une étude approfondie dans le cadre du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC, 2002). Les concentrations de NDMA allaient de < 0,1 µg/kg à 17,2 µg/kg dans la viande, de < 0,1 µg/kg à 4,2 µg/kg dans les poissons et les fruits de mer, et de < 1 µg/kg à 68 µg/kg dans un échantillon de fromage au vin. La NDMA n'a pas été décelée dans les produits laitiers, sauf dans la poudre de lait écrémé où elle était présente à des concentrations inférieures à 0,7 µg/kg (PISSC, 2002). Un rapport publié en 1981 par Sen et Seaman a indiqué la présence de la NDMA dans trois des huit échantillons de préparations en poudre pour nourrissons contenant de la poudre de lait écrémé, avec des concentrations variant de négligeables à 1 µg/kg. La NDMA n'a pas été décelée dans les aliments pour bébé, le jus de pomme, le ketchup, les sauces, la margarine ou le beurre (PISSC, 2002). Les concentrations de NDMA pouvaient atteindre jusqu'à 17,2 µg/kg dans le bacon cuit, mais les mesures de contrôle en matière d'utilisation des nitrates et des nitrites auraient permis de les réduire. Les boissons à base de malt, comme la bière et le whisky, contiennent de la NDMA, mais, encore une fois, ces concentrations sont à la baisse. La concentration moyenne de NDMA était seulement de 0,10 µg/L dans la bière canadienne analysée entre 1988 et 1989 tandis que la concentration moyenne dans la bière importée était de 0,71 µg/L en 1991-92 et de 0,15 µg/L en 1994 (Sen et coll., 1996).

En plus d'être présente dans diverses sources alimentaires, la NDMA peut aussi se former de façon endogène à la suite de la nitrosation d'amines secondaires présentes dans différents aliments. Ce processus suppose que les nitrites et les nitrates dans les aliments réagissent avec

l’acide gastrique pour former des groupes nitrosés qui peuvent, à leur tour, réagir avec les amines pour former la NDMA. Bien que les mécanismes de formation de la NDMA aient fait l’objet de nombreuses études, les données sont insuffisantes pour évaluer les quantités formées de façon endogène chez les humains (Fristachi et Rice, 2007).

#### 5.4 Produits de consommation

L’exposition à la NDMA peut également être attribuable à l’utilisation de produits de consommation. De la NDMA a été décelée dans divers produits de soins personnels et cosmétiques (p. ex., les shampoings, les revitalisants et toniques capillaires, les gels pour le bain et la douche, les crèmes et les huiles, les toniques pour le visage et les nettoyants). Ceci est sans doute dû à une réaction entre les agents de nitrosation, comme les nitrites ou les oxydes d’azote qui sont souvent présents dans ces produits (Spiegelhalder et Preussmann, 1984), et les composés aminés couramment utilisés dans les ingrédients des produits de soins personnels (ECETOC, 1990).

Les produits contenant du caoutchouc qui entrent en contact avec la peau humaine constituent une autre source potentielle d’exposition à la NDMA, car les dialkylamines utilisées par les fabricants de caoutchouc comme accélérateurs et stabilisants durant la vulcanisation du caoutchouc peuvent réagir avec les agents de nitrosation pendant ce processus et former des nitrosamines (Biaudet et coll., 1997). De la NDMA a été décelée dans divers milieux de travail ainsi que dans des produits de consommation et médicaux contenant du caoutchouc, notamment les tétines en caoutchouc (Santé Canada, 1999; Fristachi et Rice, 2007).

La nitrosation des constituants naturels du tabac durant le séchage et la fermentation donne lieu à la formation de trois principaux groupes de composés *N*-nitroso dans le tabac et les produits du tabac, à savoir des *N*-nitrosamines volatiles, non volatiles et spécifiques du tabac (Hoffmann et coll., 1984; Tricker et coll., 1991). En outre, la combustion du tabac à cigarette entraîne la formation pyrolytique de *N*-nitrosamines volatiles, incluant la NDMA (Tricker et Preussmann, 1992). Les teneurs en *N*-nitrosamines volatiles dans la fumée de cigarette, lors de la combustion du tabac, dépendent de nombreux paramètres chimiques et physiques, notamment des quantités d’azote et de nitrates organiques. La nicotine est également un précurseur propre à la formation de la NDMA (Hoffmann et coll., 1987).

#### 5.5 Contribution de l’eau potable à l’exposition totale

Les données canadiennes relatives aux milieux environnementaux, utilisées pour estimer l’exposition de la population à la NDMA, sont limitées à la fois dans le temps et l’espace. Selon l’estimation du pire cas d’exposition à la NDMA dans l’air, l’eau et les aliments contaminés, l’apport quotidien de NDMA d’une personne âgée de 20 à 59 ans varierait de 0,005 à 0,016 µg/kg p.c. par jour (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). L’apport quotidien de NDMA par ingestion d’eau potable pour ce même groupe d’âge a été estimée entre 0,0003 et 0,001 µg/kg p.c. par jour (Environnement Canada et Santé Canada, 2001), en se basant sur une concentration moyenne de 0,012 µg/L et une concentration maximale de 0,04 µg/L de NDMA mesurées dans 20 échantillons prélevés dans quatre usines de traitement d’eau utilisant un prémélange de polyamine et d’alun durant le processus de traitement (MEEO, 1996). Compte tenu de la comparaison des valeurs minimales et maximales de l’apport quotidien de NDMA par ingestion d’eau potable, l’exposition totale à la NDMA présente dans l’air, l’eau et les aliments contaminés indique que la contribution relative de l’eau potable à l’exposition humaine est très faible.

Dans une étude détaillée ayant porté sur différentes sources d’exposition à la NDMA, Les auteurs ont estimé que l’apport par voie orale de la NDMA attribuable à l’eau potable au cours d’une vie de 75 ans est de moins de 1 % (Fristachi et Rice, 2007). Bien que les concentrations

de NDMA dans les aliments soient faibles et que l'exposition par voie alimentaire soit donc relativement faible aussi, on estime que les aliments constituent une source d'exposition à la NDMA beaucoup plus importante que l'eau potable (Fristachi et Rice, 2007). Il faut toutefois noter que des concentrations plus élevées, telles qu'observées dans des eaux souterraines contaminées, conduiraient à une exposition considérablement plus importante par l'eau potable (OEHHA, 2006).

## 5.6 Exposition par voies multiples par l'eau potable

Afin d'évaluer l'exposition potentielle à la NDMA par inhalation et absorption cutanée liée à des activités telles que la douche ou le bain, la contribution relative de chaque voie d'exposition a été évaluée au moyen d'une évaluation de l'exposition par voies multiples. Cette méthode a été établie à partir de modèles pharmacocinétiques physiologiques (Krishnan, 2004). Pour une substance chimique organique volatile, l'absorption cutanée et l'inhalation sont considérées comme des voies d'exposition importantes si elles équivalent à au moins 10 % de la consommation d'eau potable.

### 5.6.1 Exposition cutanée

L'étape 1 de l'évaluation de l'exposition par voies multiples détermine que l'exposition cutanée est une voie d'exposition importante à la NDMA si elle équivaut à au moins 10 % de la consommation d'eau potable (10 % de 1,5 L = 0,15 L). Pour que cette contribution représente au moins 0,15 litre équivalent (Leq), le coefficient de perméabilité cutanée ( $K_p$ ) de cette substance chimique doit être supérieur à 0,024 cm/h. Le  $K_p$  de la NDMA peut être calculé à l'aide de la formule suivante décrite par Krishnan (2004) :

$$\begin{aligned}\log K_p &= -0,812 - (0,0104 \times PM) + 0,616 \log K_{oe} \\ &= -0,812 - (0,0104 \times 74,08) + 0,616 (0,57) \\ K_p &= 0,058 \text{ cm/h}\end{aligned}$$

où :

- PM est le poids moléculaire de la NDMA (74,08);
- $\log K_{oe}$  est le logarithme du coefficient de partage *n*-octanol/eau (0,57).

Puisque le  $K_p$  de la NDMA est supérieur à 0,024 cm/h, on considère que l'absorption cutanée est une voie d'exposition importante durant la douche et le bain. Par conséquent, il est nécessaire d'effectuer un calcul de 2<sup>e</sup> étape pour déterminer la valeur Leq permettant de tenir compte de l'exposition cutanée.

La valeur Leq de l'exposition cutanée à la NDMA dans l'eau potable peut être calculée en utilisant la formule suivante décrite par Krishnan, 2004 :

$$\begin{aligned}\text{Leq exposition cutanée} &= 6,3 \times K_p \\ &= 6,3 \times 0,058 \\ &= 0,3654 \\ \text{Leq exposition cutanée} &\approx 0,4 \text{ (chiffre arrondi)}\end{aligned}$$

Ce Leq doit être pris incorporé dans le calcul de la CMA, et la valeur de 1,5 L/j généralement utilisée pour l'ingestion d'eau potable devient 1,9 L/j pour l'exposition totale par l'eau potable.

### 5.6.2 Exposition par inhalation

Une évaluation en deux étapes a aussi été utilisée pour analyser la voie d'exposition par inhalation. Tout comme pour l'exposition cutanée, la première étape de l'évaluation détermine si l'inhalation de la NDMA durant le bain ou la douche équivaut à au moins 10 % de la consommation d'eau potable. Pour un objectif de 0,15 Leq à l'étape 1, le ratio air-eau ( $F_{\text{air-eau}}$ ) de la concentration de NDMA devrait être supérieur à 0,000 89. À l'aide de la constante de la loi de Henry ( $K_{\text{aw}}$ ), on a déterminé la valeur  $F_{\text{air-eau}}$  de la NDMA au moyen de l'équation suivante (Krishnan, 2004) :

$$\begin{aligned} F_{\text{air-eau}} &= \frac{0,61 \times K_{\text{aw}}}{1 + (80,25 \times K_{\text{aw}})} \\ &= \frac{0,61 \times 3,3 \times 10^{-5}}{1 + (80,25 \times 3,3 \times 10^{-5})} \\ &\approx 2,0 \times 10^{-5} \end{aligned}$$

où :

- $K_{\text{aw}}$  est la constante sans unité de la loi de Henry, soit  $3,3 \times 10^{-5}$  à 25 °C;
- 0,61 est l'efficacité de transfert de 61 % (McKone et Knezovich, 1991);
- 80,25 est le rapport entre le volume d'air d'une salle de bain moyenne (6 420 L) et le volume d'eau moyen (80 L) utilisé pendant la douche ou le bain (Krishnan, 2004).

Comme la valeur  $F_{\text{air-eau}}$  est inférieure à 0,000 89, l'exposition à la NDMA par inhalation pendant le bain ou la douche n'est pas considérée comme importante. Il n'est donc pas nécessaire de réaliser la deuxième étape de l'évaluation, laquelle permet de calculer le volume d'eau (en Leq) pour tenir compte de l'exposition par inhalation (Krishnan, 2004).

## 6.0 Méthodes d'analyse

La U.S. Environmental Protection Agency a approuvé une méthode, soit la Method 521, pour l'analyse de la NDMA et a recommandé son utilisation en vertu de l'*Unregulated Contaminants Monitoring Rule 2*. Cette méthode fait appel à une extraction en phase solide suivie d'une chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire couplée à une spectrométrie de masse par ionisation chimique. Elle indique une limite de détection de 0,28 ng/L et fixe la concentration minimale à déclarer à 1,6 ng/L (U.S. EPA, 2004).

La méthode 6410B de *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater* permet d'analyser la NDMA à l'aide de l'extraction liquide-liquide suivie d'une chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (APHA et coll., 2005). Cette méthode n'indique toutefois aucune limite de détection.

D'autres méthodes qui ont été publiées ont recours à différentes techniques d'extraction et de concentration, telles que l'extraction liquide-liquide et l'extraction en phase solide (Cheng et coll., 2006). Plusieurs études sont actuellement en cours afin d'améliorer la détection de la

NDMA et d'autres nitrosamines; cependant, aucune n'est encore approuvée pour la surveillance régulière.

## 7.0 Considérations de traitement

La présence de la NDMA dans l'eau potable est généralement associée à sa formation durant le traitement de l'eau plutôt qu'à sa présence dans la source d'eau. La formation de la NDMA dans l'eau dépend principalement de la nature et de la quantité des composés précurseurs ainsi que de la méthode de désinfection utilisée.

### 7.1 Formation de la NDMA durant la désinfection

La formation de la NDMA est principalement associée au traitement aux chloramines. Les recherches ont permis d'identifier trois mécanismes de formation des nitrosamines associés à la désinfection de l'eau. Pour ce qui est des deux premiers mécanismes, les précurseurs organiques azotés (c.-à-d. la DMA et la triméthylamine) sont vraisemblablement similaires, bien que les concentrations de DMA et de triméthylamine dans la source d'eau sont généralement trop faibles pour être à l'origine de la formation de la NDMA (Gerecke et Sedlak, 2003; Mitch et Sedlak, 2004; Mitch et Schreiber, 2008).

En ce qui a trait au premier mécanisme, le traitement aux chloramines a été associé à la formation de nitrosamines (Mitch et coll., 2003a), ce qui suppose une réaction possible de la dichloramine avec les précurseurs organiques azotés durant les jours qui suivent le traitement (Schreiber et Mitch, 2006a). Bien que les réseaux chloraminés contiennent principalement de la monochloramine, on y trouve généralement aussi de faibles concentrations de dichloramine. Les précurseurs organiques azotés sont généralement associés aux effluents d'eaux usées et les installations qui utilisent des sources d'eau contaminées par les eaux d'égout peuvent présenter un risque particulier (Schreiber et Mitch, 2006b). Les précurseurs organiques azotés se forment également à la suite de l'oxydation normale des matières organiques naturelles (MON) telles que les substances humiques (Chen et Valentine, 2007). Les émissions industrielles de nitrosamines peuvent aussi être préoccupantes pour ces sources d'approvisionnement en eau (Sedlak et coll., 2005). D'autres précurseurs importants présents dans les systèmes d'eau potable incluent les polymères de coagulation cationiques à base d'amines quaternaires (Wilczak et coll., 2003) et les résines échangeuses d'anions (Najm et Trussell, 2001).

En ce qui a trait au second mécanisme, la chloration en présence de nitrites peut rapidement former des nitrosamines (Choi et Valentine, 2003; Schreiber et Mitch, 2007). Ce mécanisme est probablement de moindre importance, puisque le chlore libre et les nitrites ne se trouvent pas en concentrations notables dans les usines de traitement d'eau, mais il pourrait devenir plus préoccupant dans les réseaux de distribution d'eau.

Le troisième mécanisme de formation de la NDMA consiste en l'ozonation des produits de dégradation d'un fongicide, le tolylfluanide, comme l'ont démontré Schmidt et Brauch (2008).

Peu de recherches ont porté sur la formation de la NDMA dans les réseaux de distribution. Lorsque la NDMA est formée suivant le premier mécanisme, la formation de nitrosamines devrait se poursuivre dans les réseaux de distribution utilisant des chloramines, étant donné le temps de réaction lent de la dichloramine. Il a été démontré que les concentrations de NDMA dans les réseaux de distribution augmentaient avec le temps de séjour (Barrett et coll., 2003; Wilczak et coll., 2003; Charrois et Hrudey, 2007).

La chloration au-delà du point critique et le temps de contact du chlore libre influent de manière importante sur la formation de la NDMA. Lors d'un essai en laboratoire, Charrois et Hrudey (2007) ont indiqué une réduction de 93 % de la formation de la NDMA, avec une concentration de 3 ng/L dans les effluents lorsque le chlore libre a été appliqué pendant un temps de contact de deux heures avant le traitement aux chloramines. Dans une étude en laboratoire portant sur la désinfection secondaire, la chloration au-delà du point critique a réduit la formation de NDMA. La chloration a produit des concentrations de NDMA supérieures à 200 ng/L avec un rapport molaire du chlore à l'azote de 0,5, mais des concentrations négligeables lorsqu'il était de 4 (Schreiber et Mitch, 2005). Lorsque l'ammoniaque est déjà présente dans la source d'eau, il est possible d'inactiver les précurseurs en ajoutant une dose de chlore libre supérieure au point critique (Schreiber et Mitch, 2007).

## 7.2 Prévention de la formation de la NDMA

Les usines et processus de traitement déjà en place devraient être optimisés afin de réduire la formation de sous-produits de désinfection, notamment la NDMA, sans compromettre l'efficacité de la désinfection. Les stratégies visant à prévenir la formation de la NDMA durant la désinfection sont axées sur l'élimination de ses plus importants précurseurs, des précurseurs organiques azotés (c.-à-d. la DMA et la triméthylamine) et de la dichloramine.

L'utilisation d'oxydants puissants, notamment le chlore libre (Schreiber et Mitch, 2005; Charrois et Hrudey, 2007), le dioxyde de chlore ou l'ozone (Lee et coll., 2007a), en amont du traitement aux chloramines peut inactiver les précurseurs organiques. Dans une étude en laboratoire portant sur des eaux synthétiques et naturelles, l'oxydation par l'ozone ou le dioxyde de chlore a permis de réduire la formation de la NDMA (Lee et coll., 2007a).

Comme il en a été fait mention précédemment, certains procédés de traitement peuvent conduire à la formation de la NDMA. Pour minimiser cette formation, les usines de traitement d'eau devraient prêter une attention particulière au choix des coagulants à base de polyélectrolytes et des résines échangeuses d'ions, et limiter l'utilisation des polymères de coagulation cationiques à base d'amines quaternaires (Wilczak et coll., 2003).

## 7.3 Technologies de traitement

La NDMA est la principale espèce de nitrosamines qui se forme durant le traitement aux chloramines, mais elle peut aussi être un sous-produit de la chloration. Dans les essais en laboratoire et en vraie grandeur, les concentrations des autres nitrosamines formées (la *N*-nitrosoéthylméthylamine et la *N*-nitrosodiéthylamine) étaient 10 à 100 fois moins élevées que celles de la NDMA (Sacher et coll., 2008). Des recherches plus approfondies doivent être menées sur la toxicité et les caractéristiques de traitement des autres nitrosamines.

Afin de réduire les concentrations de NDMA dans l'eau traitée, il est important d'étudier l'influence du traitement sur la formation de la NDMA et des autres sous-produits de la désinfection. Plus spécifiquement, l'étude du traitement (y compris les essais pilotes) devrait évaluer la stratégie de désinfection pour déterminer le potentiel de formation de sous-produits de désinfection. Cette évaluation aidera à assurer que la stratégie de traitement choisie permet de minimiser la formation de tous les sous-produits de désinfection potentiels.

### 7.3.1 Échelle municipale

La méthode de traitement la plus couramment utilisée pour diminuer la NDMA déjà présente est la photolyse UV (Mitch et coll., 2003a). La NDMA peut être éliminée par adsorption sur charbon actif, osmose inverse, oxydation par l'ozone, biodégradation ou le procédé d'oxydation avancée (POA) UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Siddiqui et Atasi, 2001; Mitch et coll., 2003a), bien que ces méthodes ne soient pas très efficaces. La NDMA est biodégradable, mais sa biodégradation prend tout de même quelques jours. Il est donc impossible de recourir à cette solution dans le cas du traitement de l'eau. Sharpless et Linden (2003) de même que Liang et coll. (2003) ont conclu que l'ajout de peroxyde d'hydrogène en tant que POA offre un avantage économique limité lorsqu'il est utilisé seulement pour l'élimination de la NDMA.

#### 7.3.1.1 Irradiation aux UV et oxydation avancée

Le procédé le plus couramment utilisé pour diminuer la NDMA est l'irradiation aux UV. La dose d'UV permettant de réduire la NDMA de 90 % est d'environ 1 000 mJ/cm<sup>2</sup>, soit environ 10 fois plus que la dose requise pour l'inactivation des virus (Mitch et coll., 2003a). La réduction de la NDMA par irradiation aux UV est techniquement réalisable, mais coûteuse et peut se révéler complexe pour les petites installations de service public.

Les principaux sous-produits de la photolyse UV de la NDMA sont la DMA et les nitrites (Bolton et Stefan, 2000; Mitch et coll., 2003a). Lorsque le procédé UV/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est appliqué, le principal produit de dégradation est le nitrate et les concentrations de DMA sont considérablement inférieures à celles obtenues par photolyse directe (Bolton et Stefan, 2000).

Une étude comparant la capacité des lampes UV à vapeur de mercure basse et moyenne pression à dégrader la NDMA additionnée à une concentration de 75 µg/L à une eau potable synthétique a démontré que les deux types de lampes présentaient une efficacité semblable en matière de dégradation de cette substance (Sharpless et Linden, 2003). L'ajout de 100 mg/L de peroxyde d'hydrogène a permis d'augmenter la vitesse de dégradation de 30 % avec la lampe basse pression, mais n'a pas amélioré l'efficacité de la lampe moyenne pression.

Une étude réalisée par Lee et coll. (2005) a démontré que l'irradiation par une lampe à vapeur de mercure basse pression de 13 W permettait de dégrader entièrement la NDMA contenue dans une solution ayant une concentration de 7,5 µg/L à un pH de 7,0 après environ 15 minutes; une concentration de 750 µg/L nécessitait cinq heures. Une analyse subséquente a révélé que les produits de dégradation provenant de ce procédé de traitement étaient la méthylamine et la DMA et que leurs concentrations relatives dépendaient des conditions de la réaction.

Liang et coll. (2003) ont mené une étude en laboratoire pour déterminer l'efficacité d'oxydation de la NDMA des lampes UV à impulsions, puisqu'elles peuvent offrir une intensité de rayonnement plus élevée que les lampes UV à ondes continues. Des taux d'élimination élevés ont été observés avec les lampes à impulsions, mais leur viabilité doit faire l'objet d'autres études.

Des études portant sur le POA ont démontré que la dégradation de la NDMA dépendait fortement du taux d'élimination des radicaux hydroxyles dans les eaux naturelles. Dans le cadre d'expériences portant sur l'ozone et le peroxyde d'hydrogène, Lee et coll. (2007b) ont observé des taux d'oxydation de la NDMA de 55 et 78 % avec des doses d'ozone respectives de 160 µM et de 320 µM, un rapport O<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 2 pour 1, un pH de 7,9 et une concentration initiale de NDMA de 1 µM (74 µg/L). Des doses d'ozone de 40 et 160 µM ont permis de réduire la NDMA respectivement de 10 et 25 %, avec un pH de 7,0 et une concentration initiale de NDMA de 1 µM.

Une étude en laboratoire mené par Zhao et coll. (2008) suggère que la dégradation par UV ou le traitement par POA peut fournir une source de précurseurs qui pourraient former de la NDMA lors d'une étape ultérieure. L'étude indique également que la matière organique naturelle et les contaminants organiques artificiels dans les différentes sources d'eau pourraient avoir un effet sur l'enlèvement de la NDMA suite aux différentes caractéristiques de formation de celle-ci. Bien que les rayons UV et les PAO soient capables de réduire les concentrations de NDMA dans l'eau, le choix des options de traitement devra inclure des études en laboratoire et des considération de la formation potentielle de NDMA après les étapes de chloration.

#### 7.3.1.2 *Osmose inverse et adsorption*

L'osmose inverse (OI) n'est pas un processus efficace d'élimination de la NDMA. Une étude en laboratoire ayant utilisé trois membranes différentes a produit des taux de rejet de 54, 61 et 70 % (Steinle-Darling et coll., 2007). Cette étude a aussi démontré que le revêtement additionnel et l'encrassement peuvent être des facteurs importants et, selon les conditions, augmenter ou réduire le rejet. Ceci souligne l'importance d'évaluer chaque membrane dans le cadre d'essais pilotes.

La NDMA s'adsorbe peu sur le sol, le charbon actif ou d'autres sorbants. Divers tests de laboratoire ont démontré l'inefficacité de réduction de la NDMA de différents adsorbants carbonés et zéolites (Fleming et coll., 1996; Zhu et coll., 2001; Kommineni et coll., 2003).

#### 7.3.2 *Échelle résidentielle*

Il n'est généralement pas nécessaire d'utiliser des dispositifs de traitement sur l'eau potable traitée par la municipalité. Si un consommateur choisi d'utiliser un dispositif de traitement, il est important de noter que Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau potable, mais conseille vivement aux consommateurs de choisir un dispositif dont la marque ou l'étiquette indique qu'il a été certifié par un organisme de certification accrédité comme étant conforme aux normes appropriées de la NSF et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à préserver la qualité de l'eau potable en s'assurant de l'innocuité des matériaux et de l'efficacité des produits qui entrent en contact avec l'eau potable. Conformité à ces normes permet d'assurer que le dispositif de traitement n'introduit pas d'autres contaminants dans l'eau potable.

Les organismes de certification, accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN), garantissent qu'un produit ou service est conforme aux normes en vigueur. Au Canada, les organismes suivants ont été accrédités par le CCN pour s'assurer que les dispositifs et les matériaux de traitement répondent aux normes NSF/ANSI :

- CSA International ([www.csa-international.org](http://www.csa-international.org));
- NSF International ([www.nsf.org](http://www.nsf.org));
- Water Quality Association ([www.wqa.org](http://www.wqa.org));
- Underwriters Laboratories Inc. ([www.ul.com](http://www.ul.com));
- Quality Auditing Institute Ltd. ([www.qai.org](http://www.qai.org)); et
- International Association of Plumbing and Mechanical Officials ([www.iapmo.org](http://www.iapmo.org)).

On peut obtenir une liste à jour des organismes de certification accrédités auprès du CCN ([www.scc.ca](http://www.scc.ca)).

La NSF International (NSF) a élaboré plusieurs normes relatives aux dispositifs de traitement résidentiels de l'eau potable conçus pour réduire les concentrations de divers types de contaminants dans l'eau potable, mais aucune de ces normes ne traite de la NDMA. Des recherches sont en cours dans les secteurs public et privé pour vérifier et adopter des méthodes efficaces pour réduire la formation de la NDMA dans l'eau potable. Il n'existe actuellement aucun dispositif de traitement résidentiel conçu spécifiquement pour réduire la NDMA. Bien qu'elle ne soit pas très efficace, la filtration par osmose inverse peut réduire en partie la formation de la NDMA. Puisque sa réduction dépend du type de membrane, différents filtres OI devraient être mis à l'essai pour choisir le dispositif le plus approprié. Les produits qui font appel au procédé OI peuvent perdre de leur capacité d'élimination avec l'usage et le temps et devraient donc être entretenus ou remplacés conformément aux recommandations du fabricant. Même si l'irradiation aux UV peut réduire les concentrations de NDMA, les dispositifs de traitement résidentiels aux rayons UV n'émettent pas de doses suffisamment fortes pour réduire les concentrations de NDMA dans l'eau.

## 8.0 Cinétique et métabolisme

### 8.1 Absorption

Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée quantitative relative aux humains, des études réalisées sur des animaux de laboratoire indiquent que la NDMA ingérée est rapidement et largement absorbée (c.-à-d. plus de 90 %) (Daugherty et Clapp, 1976; Diaz Gomez et coll., 1977; Kunisaki et coll., 1978) principalement au niveau du tube digestif inférieur (Phillips et coll., 1975; Hashimoto et coll., 1976; Agrelo et coll., 1978; Pegg et Perry, 1981). La détection de la NDMA dans l'urine de rats et de chiens exposés par inhalation indique que la nitrosamine est absorbée par les poumons; on ne possède toutefois aucune donnée quantitative fiable sur l'absorption de la NDMA après inhalation. Malgré l'absence de donnée quantitative, il est possible de tirer des conclusions sur l'absorption cutanée d'après les résultats d'une étude dans laquelle de faibles quantités (0,03 %) de NDMA ont été décelées dans l'urine de rats auxquels une solution contenant 350 µg de NDMA avait été administrée par voie cutanée (Spiegelhalder et coll., 1982).

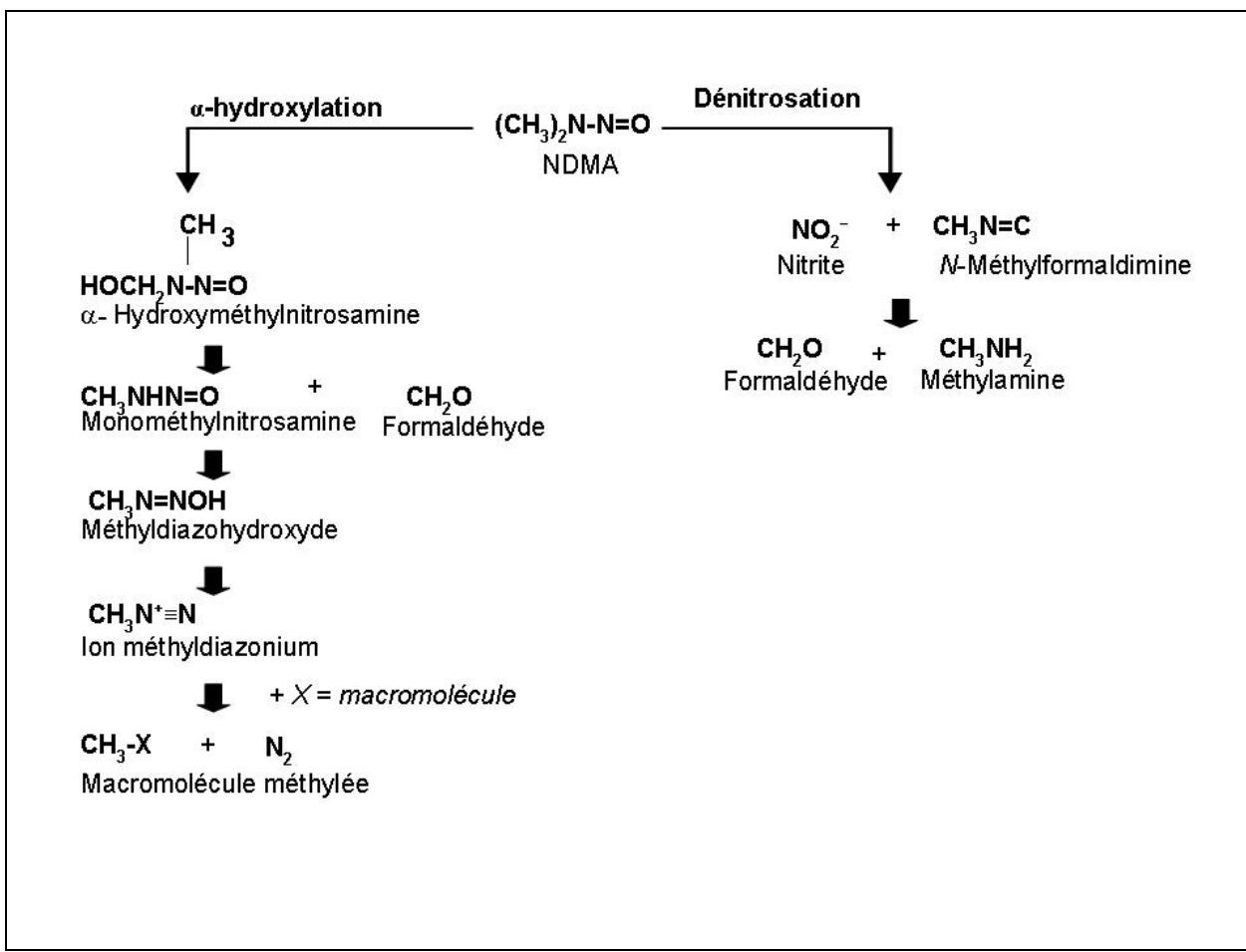
### 8.2 Distribution et excréition

Une fois absorbée, la NDMA et ses métabolites sont largement distribués (Daugherty et Clapp, 1976; Anderson et coll., 1986) et la progéniture y est sans doute exposée par le lait maternel (Diaz Gomez et coll., 1986). La nitrosamine et ses métabolites ont été décelés dans les fœtus de rongeurs gravides auxquels la substance avait été injectée (Althoff et coll., 1977; Johansson-Brittebo et Tjäve, 1979). Les analyses pharmacocinétiques de la NDMA injectée par voie intraveineuse à un certain nombre d'animaux de laboratoire ont indiqué que la nitrosamine est rapidement éliminée du sang, son métabolisme faisant intervenir à la fois des composantes hépatiques et extrahépatiques. La NDMA et ses métabolites peuvent être excrétés dans l'urine ou exhalés sous forme de dioxyde de carbone.

### 8.3 Métabolisme

On ne dispose pas de données quantitatives provenant d'études menées sur le métabolisme de la NDMA chez les humains. Il semble toutefois exister des différences de taux de métabolisme de la NDMA entre les espèces (Jeong-Sook et coll., 1987; Gombar et coll., 1990). Malgré les

différences quantitatives possibles, il semble y avoir peu de différences qualitatives de métabolisme de la NDMA entre les humains et les animaux de laboratoire. Le métabolisme de la NDMA se fait par alpha-hydroxylation ou par dénitrosation de la nitrosamine (figure 1). Dans les deux cas, on croit que le métabolisme fait intervenir un radical intermédiaire commun [ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)\text{NBN=O}$ ] produit par l'action du système d'oxydase à fonction mixte dépendant du cytochrome CYP2E1 (Haggerty et Holsapple, 1990; Lee et coll., 1996). Lors du métabolisme par alpha-hydroxylation, l'hydroxyméthylnitrosamine ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_3\text{HBN=O}$ ), qui se forme à partir du radical intermédiaire, se décompose en formaldéhyde (lui-même ensuite transformé en dioxyde de carbone) et en monométhylnitrosamine ( $\text{CH}_3\text{NHN=O}$ ). À cause de son instabilité, la monométhylnitrosamine est transformée en un ion fortement méthylé, le méthylidiazonium ( $\text{CH}_3\text{N}^+\equiv\text{N}$ ), qui provoque l'alkylation des macromolécules biologiques comme l'ADN, l'ARN et les protéines. On croit que c'est l'alpha-hydroxylation qui forme les métabolites actifs responsables de la génotoxicité et de la cancérogénicité de la NDMA (Lee et coll., 1996). La conversion métabolique du radical intermédiaire par dénitrosation mène à la formation de méthylamine ( $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) et de formaldéhyde (figure 1).



**Figure 1 :** Mécanismes du métabolisme de la NDMA (adaptation d'ATSDR, 1989 et de PISSC, 2002)

## 9.0 Effets sur la santé

### 9.1 Effets chez les humains

#### 9.1.1 Toxicité aiguë et à court terme

Les décès d'un adulte et d'un enfant liés à l'ingestion aiguë d'une quantité inconnue de NDMA dans une limonade contaminée et celui d'un adulte, attribué à la consommation d'au moins quatre doses d'environ 250 à 300 mg de NDMA sur une période de deux ans ont été signalés (Cooper et Kimbrough, 1980; Fussgänger et Ditschuneit, 1980; Pedal et coll., 1982). Une insuffisance hépatique a été observée dans les trois cas; les deux personnes décédées à la suite d'une exposition aiguë ont aussi souffert d'une hémorragie cérébrale.

#### 9.1.2 Épidémiologie : effets cancérogènes

Les études épidémiologiques pertinentes incluent des études cas-témoins dans lesquelles les risques potentiels de cancer de l'estomac (Risch et coll., 1985; González et coll., 1994; La Vecchia et coll., 1995; Pobel et coll., 1995), du tube digestif supérieur (Rogers et coll., 1995) et du poumon (Goodman et coll., 1992; De Stefani et coll., 1996) associés à l'ingestion de NDMA ont été évalués. Certains rapports ont estimé la dose de NDMA à partir de la reconstitution (de mémoire) du régime alimentaire d'une personne l'année précédant le début de la maladie et les concentrations de cette nitrosamine signalées dans les aliments consommés (Goodman et coll., 1992; González et coll., 1994; Pobel et coll., 1995). Dans d'autres études (Rogers et coll., 1995; De Stefani et coll., 1996), les sujets devaient se remémorer leur régime alimentaire normal des cinq et dix ans précédent le début de la maladie.

Trois des quatre études cas-témoins ont prouvé l'existence d'une relation exposition-réponse entre l'absorption de NDMA et le cancer de l'estomac (González et coll., 1994; La Vecchia et coll., 1995; Pobel et coll., 1995); cette relation n'a toutefois pas été observée dans une autre étude où les cancers de la bouche, du larynx et de l'œsophage ont été étudiés séparément (Rogers et coll., 1995). Dans deux études cas-témoin où l'appariement ou le contrôle des facteurs de confusion a été plus systématique que celui des études précitées sur le cancer de l'estomac, il existait une relation exposition-réponse claire entre la NDMA et le cancer du poumon (Goodman et coll., 1992; De Stefani et coll., 1996). Dans presque toutes les études, les liens entre les cancers à l'étude et les nitrates, les nitrites et la NDMA ont été examinés.

Selon une étude de cohorte basée sur une population de 9 985 hommes et femmes adultes finlandais suivis sur une période de 24 ans, le risque relatif de cancer colorectal associé à l'absorption de la NDMA était de 2,12 (l'intervalle de confiance à 95 % se situait entre 1,04 et 4,33) (Knekt et coll., 1999). Les cancers de la tête, du cou et de l'estomac ont aussi été étudiés, mais les risques relatifs n'étaient pas statistiquement significatifs. Aucune association significative n'a été observée entre l'absorption de nitrates ou de nitrites et les cancers du tractus gastro-intestinal. Il semble n'y avoir aucune différence qualitative entre les rongeurs et les humains en ce qui a trait à la formation d'adduits à l'ADN après une exposition à la NDMA. Dans un cas présumé d'intoxication à la NDMA chez un homme, la méthylation de l'ADN hépatique a été observée aux deux positions *N*<sup>7</sup> et *O*<sup>6</sup> de la guanine (Herron et Shank, 1980). À l'aide d'une technique immunohistochimique, Parsa et coll. (1987) ont décelé la formation de *O*<sup>6</sup>-méthylguanine dans des explants de pancréas humain incubés *in vitro* avec de la NDMA.

## 9.2 Effets chez les animaux de laboratoire et *in vitro*

### 9.2.1 Toxicité aiguë

La NDMA a une forte toxicité aiguë après son administration orale chez des rats, sa dose létale ( $DL_{50}$ ) variant de 23 à 40 mg/kg p.c. (ATSDR, 1989). Elle présente également une forte toxicité aiguë par inhalation, les concentrations létales médianes ( $CL_{50}$ ) après quatre heures étant de 240 mg/m<sup>3</sup> (78 parties par million [ppm]) chez le rat et de 176 mg/m<sup>3</sup> (57 ppm) chez la souris (ATSDR, 1989). Une concentration minimale avec effet observé (LOEC) de 49 mg/m<sup>3</sup> (16 ppm) a été observée chez des chiens exposés à la NDMA par inhalation durant quatre heures (ATSDR, 1989). Chez ces trois espèces, l'exposition aiguë par inhalation a provoqué une nécrose hémorragique du foie. Chez les chiens, l'exposition à la NDMA a aussi entraîné une augmentation du temps de coagulation sanguine (ATSDR, 1989). On a fait état d'une  $DL_{50}$  de 43 et de 20 mg/kg p.c. respectivement chez le rat et la souris après une exposition par voie intraperitoneale (CIRC, 1978). Chez d'autres animaux de laboratoire, l'exposition aiguë à des concentrations de NDMA variant de 30 à 60 mg/kg p.c. a eu des effets sur le foie (hépatotoxicité), les reins (tumeurs) et les testicules (nécrose de l'épithélium séminifère) (Magee et Barnes, 1962; Schmidt et Murphy, 1966; Hard et Butler, 1970a,b; McLean et Magee, 1970; MEO, 1991).

### 9.2.2 Exposition à court terme

Des effets sur le foie (c.-à-d. vacuolisation des hépatocytes, veinopathie portale, nécrose et hémorragie), souvent associés à une réduction de la survie, ont été observés chez un certain nombre d'espèces de mammifères exposées à la NDMA par voie orale (par gavage, sauf indication contraire) dans diverses conditions (p. ex., des rats recevant 1, 3, 8 ou 5 mg/kg p.c. par jour de NDMA pendant 30, 7 à 28 ou 5 à 11 jours respectivement; des souris recevant 5 mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable pendant 7 à 28 jours; des hamsters recevant 4 mg/kg p.c. par jour dans l'eau potable pendant 1 à 28 jours; des cobayes, des chats et des singes recevant 1 mg/kg p.c. par jour pendant 30 ou 5 mg/kg p.c. par jour pendant 5 à 11 jours; des chiens recevant 2,5 mg/kg p.c. par jour, à raison de deux jours par semaine, pendant trois semaines; et des visons recevant 0,32 mg/kg p.c. par jour pendant 23 à 34 jours) (données révisées par CIRC, 1978; ATSDR, 1989).

En plus de ces effets sur le foie, une congestion (excès de sang ou de liquide) de divers organes (dont les reins, les poumons, la rate et le myocarde) a été observée chez des rats ayant reçu 3,8 mg de NDMA/kg p.c. par jour, incorporées à leur régime alimentaire, pendant 1 à 12 semaines (Khanna et Puri, 1966). Des hémorragies gastro-intestinales ont été observées chez des rats ayant reçu dans leurs aliments des doses de NDMA de 10 mg/kg p.c. par jour pendant 34 à 37 jours (Barnes et Magee, 1954) et des visons recevant 0,3 ou 0,6 mg/kg p.c. par jour de NDMA dans leurs aliments pendant 23 à 34 jours (Carter et coll., 1969). Des effets sur les reins (incluant une dilatation des glomérules et un léger épaississement de la capsule de Bowman) ont été observés chez des visons ayant reçu des doses de NDMA de 0,2 mg/kg p.c. par jour, incorporées à leur régime alimentaire (période non précisée) (Martino et coll., 1988).

### 9.2.3 Exposition à long terme et cancérogénicité

Toutes les études menées sur des animaux de laboratoire ont invariablement démontré le fort pouvoir cancérogène de la NDMA. Par conséquent, peu d'études ont porté sur ses autres effets toxiques, et les données ne permettent donc pas de faire une évaluation approfondie des effets autres que le cancer.

Bien que la plupart des études puissent être considérées comme limitées selon les normes actuelles (p. ex., la petite taille des groupes, l'administration de doses uniques et les lacunes en matière d'analyse histopathologique), la cancérogénicité de la NDMA a été clairement démontrée dans les études au cours desquelles des rongeurs (rats, souris et hamsters) y ont été exposés par voie orale, par inhalation ou par instillation intratrachéale. Ainsi, la NDMA a augmenté l'incidence des tumeurs du foie et des cellules de Leydig chez des rats exposés à cette nitrosamine dans l'eau potable ou les aliments (Terao et coll., 1978; Arai et coll., 1979; Ito et coll., 1982; Lijinsky et Reuber, 1984); cette incidence accrue de tumeurs a été observée à des concentrations de NDMA d'environ 5 mg/L dans l'eau potable et de 10 mg/kg dans les aliments. Un pouvoir cancérogène sur le foie, les poumons et les reins a été observé chez des souris exposées à la NDMA par l'eau potable (Terracini et coll., 1966; Clapp et Toya, 1970; Anderson et coll., 1979, 1986, 1992) ou par inhalation (Moiseev et Benemanskii, 1975); une incidence accrue des tumeurs a été observée à des concentrations de NDMA dans l'eau potable variant de 0,01 à 5 mg/L. De plus, dans certains cas (p. ex., Terracini et coll., 1966), la période d'exposition à la NDMA était relativement courte (c.-à-d. trois semaines). La NDMA a accru l'incidence des tumeurs du foie chez les hamsters exposés par voie intratrachéale (Tanaka et coll., 1988). L'administration de NDMA à des rates (par injection intrapéritonéale) ou à des souris gravides (par un tube dans l'estomac) a augmenté la fréquence des tumeurs hépatiques et rénales chez leur progéniture (Alexandrov, 1968; Anderson et coll., 1989).

Une étude en particulier ressort comme étant la plus complète à utiliser pour effectuer une évaluation quantitative des risques en raison de la très grande taille de la population étudiée (2 040 rats) et de la large plage de concentrations utilisée. Lors de cet essai biologique de cancérogénicité (conçu dans le but de fournir des données détaillées sur la relation exposition-réponse) concernant l'exposition à vie, 15 groupes formés de 60 rats mâles et de 60 rats femelles Colworth-Wistar ont ingéré de l'eau potable contenant une large plage de 15 concentrations de NDMA allant de 33 à 16 896 µg/L (Brantom, 1983; Peto et coll., 1991a,b). Les doses journalières estimées de NDMA variaient de 0,001 à 0,697 mg/kg p.c. chez les mâles et de 0,002 à 1,224 mg/kg p.c. chez les femelles. Un groupe témoin formé de 120 mâles et 120 femelles a consommé de l'eau potable exempte de NDMA. On a procédé en cours d'étude au sacrifice de groupes d'animaux après 12 et 18 mois. La survie des animaux diminuait en fonction de l'augmentation de la dose; les animaux du groupe recevant la dose la plus élevée n'ont pas survécu plus d'un an. La survie des animaux du groupe recevant de faibles doses était bonne (jusqu'à 3,5 ans). Le nombre de tumeurs du foie était proportionnel à la dose dans le cas des doses faibles, sans indication d'un seuil. De plus, plusieurs anomalies non-neoplastiques, notamment des nodules hyperplastiques et un rétrécissement des hépatocytes, ont été observées dans le foie à faibles doses.

#### 9.2.4 Génotoxicité et effets connexes

Il existe une abondance de preuves démontrant le pouvoir mutagène et clastogène de la NDMA (données révisées par CIRC, 1978; ATSDR, 1989). Une fréquence accrue de mutations géniques, d'altérations chromosomiques, d'échanges de chromatides sœurs et de synthèse non programmée d'ADN a été observée pour une grande variété de types de cellules lors d'essais réalisés en présence ou en l'absence d'activation métabolique. Des résultats positifs ont été observés pour des cellules d'humains et de rongeurs. Deux études menées par Hakura et coll. (1999, 2003) ont indiqué que les fractions S9 des sources humaines produisaient une réaction

mutagène à la NDMA beaucoup plus forte que celles des rats dans un test d'Ames, le taux de mutation étant jusqu'à huit fois plus élevé avec certaines fractions S9 humaines.

L'existence d'effets génétiques a été clairement démontrée lors d'études *in vivo*. On a ainsi observé des effets clastogènes (p. ex., micronucleus, échanges de chromatides sœurs, aberrations chromosomiques) dans les cellules hépatiques (Tates et coll., 1980, 1983, 1986; Mehta et coll., 1987; Braithwaite et Ashby, 1988; Cliet et coll., 1989; Neft et Conner, 1989; Sawada et coll., 1991), les cellules médullaires (Bauknecht et coll., 1977; Wild, 1978; Neal et Probst, 1983; Collaborative Study Group for the Micronucleus Test, 1986; Neft et Conner, 1989; Krishna et coll., 1990; Sato et coll., 1992; Morrison et Ashby, 1994), les cellules spléniques (Neft et Conner, 1989; Krishna et coll., 1990), les lymphocytes du sang périphérique (Tates et coll., 1983; Sato et coll., 1992) de même que dans les cellules de l'œsophage (Mehta et coll., 1987) et du rein (Robbiano et coll., 1997) de rongeurs (rats, souris ou hamsters) exposés à la NDMA par voie orale ou par injection intrapéritonéale. Une fréquence accrue de cellules micronucléées a été observée chez des rats recevant des doses aussi faibles que 5 mg/kg p.c. (Trzos et coll., 1978; Mehta et coll., 1987). On a constaté des effets dans les cellules germinales (c.-à-d. les spermatides) de souris ayant reçu 6 ou 9 mg/kg p.c. de NDMA par injection intrapéritonéale (Cliet et coll., 1993). L'exposition par inhalation de souris femelles à 1 030 mg/m<sup>3</sup> de NDMA a accru la fréquence des cellules médullaires micronucléées (Odagiri et coll., 1986). Des preuves de génotoxicité (p. ex., aberrations chromosomiques, micronucleus, mutations géniques, rupture de brins d'ADN) ont aussi été observées chez la progéniture de hamsters (Inui et coll., 1979) et de souris (Bolognesi et coll., 1988) exposée à la NDMA durant la gestation. Chez des rongeurs (rats, souris ou hamsters) auxquels de la NDMA avait été administrée par voie orale ou par injection intrapéritonéale, des dommages à l'ADN ont été observés dans le foie, les reins et les poumons (Laishes et coll., 1975; Petzold et Swenberg, 1978; Abanobi et coll., 1979; Mirsalis et Butterworth, 1980; Brambilla et coll., 1981, 1987; Bermudez et coll., 1982; Cesarone et coll., 1982; Barbin et coll., 1983; Doolittle et coll., 1984; Kornbrust et Dietz, 1985; Loury et coll., 1987; Mirsalis et coll., 1989; Pool et coll., 1990; Brendler et coll., 1992; Jorquera et coll., 1993; Asakura et coll., 1994; Tinwell et coll., 1994; Webster et coll., 1996). Des dommages à l'ADN des cellules thymiques (Petzold et Swenberg, 1978), spermatiques (Cesarone et coll., 1979) ainsi que nasales et trachéales (Doolittle et coll., 1984) ont aussi été observés. La NDMA s'est également révélée mutagène au locus *lacI* (dans le foie) lors d'essais *in vivo* sur des souris transgéniques (Mirsalis et coll., 1993; Tinwell et coll., 1994; Butterworth et coll., 1998). De plus, une augmentation de la synthèse non programmée de l'ADN hépatique a été observée chez les rats ayant été exposés à des doses aussi faibles que 0,1 mg/kg p.c. (Mirsalis et Butterworth, 1980).

### 9.2.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

Les données disponibles ne peuvent servir de base à l'évaluation de la toxicité de la NDMA pour la reproduction ou le développement. L'interprétation des résultats des études les plus souvent mentionnées est compliquée par le fait que des doses élevées ont été administrées, ce qui a probablement provoqué la toxicité aiguë ou à doses répétées pour l'organe. Dans leur rapport, Anderson et coll. (1978) ont indiqué que le temps de conception était repoussé d'environ trois jours chez les souris femelles ayant ingéré de l'eau potable contenant 0,1 mg de NDMA par litre pendant 75 jours avant l'accouplement, par comparaison aux témoins non exposés; aucun autre effet sur la reproduction n'a été évalué durant cette étude. Dans une autre étude réalisée cette fois sur des rats mâles, une injection intrapéritonéale unique de NDMA de 30 ou 60 mg/kg

p.c. a provoqué des lésions testiculaires (nécrose ou dégénérescence de l'épithélium séminifère) (Hard et Butler, 1970b).

Dans le cadre d'une étude réalisée sur une seule génération (Anderson et coll., 1978) ayant pour but d'examiner les effets d'un certain nombre de substances sur la reproduction, des groupes de 20 souris femelles ont ingéré de l'eau potable contenant 0 ou 0,1 mg de NDMA par litre pendant 75 jours avant l'accouplement, puis tout au long de la gestation et de la lactation (absorptions journalière et totale estimées respectivement à 0,02 mg/kg p.c. par jour et 2 mg/kg p.c.). La proportion de décès (établie en fonction du nombre total de mort-nés et de décès néonatals) était deux fois plus élevée chez les animaux exposés à la NDMA que chez les témoins (proportions respectives de 20 % et 9,9 %), en raison surtout de l'augmentation du nombre d'animaux mort-nés. L'exposition à la NDMA n'a eu aucun effet sur la consommation de liquide de la mère, la taille de la portée ou le poids moyen des animaux sevrés; aucune anomalie grossière ou histopathologique, qui puisse expliquer cette hausse de la mortalité, n'a été observée chez les fœtus mort-nés ou les nouveau-nés morts.

Les effets de la NDMA sur les rats gravides ont été étudiés par Nishie (1983). Des doses orales uniques de 15 et 20 mg/kg p.c. de NDMA administrées le 18<sup>e</sup> jour de la gestation ont entraîné une létalité respective de 9,4 % et 35,3 % chez les rats gravides, mais aucune létalité n'a été constatée chez les rats non gravides. On a aussi noté une augmentation des taux sériques d'alpha-hydroxybutyrique-déshydrogénase chez les rats gravides le 20<sup>e</sup> jour et une diminution du poids fœtal des rats traités les 13<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> jours.

#### 9.2.6 Mode d'action

Des données probantes démontrent que les effets toxicologiques de la NDMA sont directement fonction de la transformation métabolique dépendante du CYP2E1 de cette nitrosamine en des espèces chimiques hautement réactives. Lee et coll. (1996) ont attribué l'hépatotoxicité de la NDMA à l'ion méthylazonium qui se forme par alpha-hydroxylation; la dénitrosation, par contre, contribuerait peu à l'effet hépatotoxique global de cette nitrosamine chez les rats. Le principal adduit à l'ADN qui se forme après une exposition à la NDMA est la N<sup>7</sup>-méthylguanine (qui représente environ 65 % de tous les adduits se formant initialement au moment de l'exposition); la O<sup>6</sup>-méthylguanine est un adduit secondaire (qui représente environ 7 % de tous les adduits formés initialement). Parmi les autres adduits à l'ADN qui se forment en plus faibles quantités, mentionnons la N<sup>3</sup>-méthyladénine et la O<sup>4</sup>-méthylthymine.

La N<sup>7</sup>-méthylguanine peut subir une dépurination, entraînant la formation de sites apuriniques pouvant provoquer la transversion de la guanine en thymine (c.-à-d. G → T) s'ils ne sont pas réparés avant la réPLICATION de l'ADN (Swenberg et coll., 1991). Les deux adduits formés en petites quantités, soit la O<sup>6</sup>-méthylguanine et la O<sup>4</sup>-méthylthymine (qui représente environ 1 % de la quantité de la O<sup>6</sup>-méthylguanine), sont fortement promutagènes, car ils provoquent un mésappariement direct des bases. Ainsi, la O<sup>6</sup>-méthylguanine provoque des transitions où la paire guanine-cytosine est remplacée par la paire adénine-thymine (c.-à-d. GC → AT), alors que la O<sup>4</sup>-méthylthymine provoque des transitions AT → GC (Swenberg et coll., 1991; Souliotis et coll., 1995).

Les données disponibles démontrent systématiquement un lien entre la formation et la persistance de l'adduit secondaire, la O<sup>6</sup>-méthylguanine, et la cancérogénicité et la mutagénicité de la NDMA (Haggerty et Holsapple, 1990; Swenberg et coll., 1991; Souliotis et coll., 1995). La capacité des cellules de réparer les adduits à l'ADN (en éliminant la O<sup>6</sup>-méthylguanine par l'action d'une enzyme particulière, la O<sup>6</sup>-méthylguanine ADN-méthyltransférase) avant

la division cellulaire joue sans doute un rôle déterminant dans la sensibilité des tissus à la formation de tumeurs.

La  $O^6$ -méthylguanine a été décelée dans 32 tissus de singes auxquels une dose orale de 0,1 mg/kg p.c. de NDMA a été administrée (Anderson et coll., 1996). Les concentrations les plus élevées ont été observées dans la muqueuse gastrique et le foie, et des concentrations élevées dans les leucocytes, l'œsophage, les ovaires, le pancréas, la vessie et l'utérus. L'activité de la  $O^6$ -méthylguanine ADN-méthyltransférase pouvait varier d'un facteur de 30. L'activité la plus forte a été détectée dans la muqueuse gastrique, le foie, les reins et les poumons. La formation de  $O^6$ -méthylguanine a été décelée dans le foie, les poumons, les reins, la rate et le cerveau de fœtus lors d'une étude où des singes patas gravides ont reçu, par voie gastrique, une dose unique de 1 mg/kg p.c. de NDMA (Chhabra et coll., 1995).

Le fait que les adduits à l'ADN, comme la  $O^6$ -méthylguanine, persistent plus longtemps dans les reins que dans le foie de rats ayant reçu une dose orale unique de 20 mg/kg p.c. de NDMA vient corroborer des résultats antérieurs selon lesquels l'administration aiguë de telles doses de NDMA par voie orale ou intrapéritonéale augmente l'incidence de tumeurs rénales et non hépatiques chez les rats (Magee et Barnes, 1962; Schmidt et Murphy, 1966; Hard et Butler, 1970a; McLean et Magee, 1970). En revanche, l'administration orale à long terme de faibles doses de NDMA (c.-à-d. < 2 mg/kg p.c. par jour) augmente l'incidence de tumeurs hépatiques et non rénales chez ces mêmes animaux (Brantom, 1983; Lijinsky et Reuber, 1984; Peto et coll., 1991a,b), un phénomène que l'on attribue au métabolisme de premier passage de la NDMA dans le foie (Swenberg et coll., 1991).

Des différences quantitatives, possiblement liées aux variations de l'activité de la transférase, existent en fonction de l'âge et de l'espèce au niveau de la formation de  $O^6$ -méthylguanine dans le foie, ce qui est en accord avec les variations observées de la cancérogénicité de ce composé parmi les espèces et les souches exposées à diverses conditions. Ces différences incluent une plus grande activité hépatique chez les souris adultes que chez les souris nouveau-nées (Coccia et coll., 1988), chez les rats que chez les souris et entre les souches de souris (plus importante pour la C3H que la C57BL) (Lindamood et coll., 1984).

Les données établissant un lien entre la formation de  $O^6$ -méthylguanine et le développement de tumeurs après une exposition à la NDMA ont récemment été passées en revue par Souliotis et coll. (1995). Des transitions GC → AT ont été observées dans l'oncogène *ras* trouvé dans les tumeurs du poumon provoquées par la NDMA chez les souris (Devereux et coll., 1991), dans le foie de souris transgéniques *lacI* ayant reçu une dose unique de 4 mg/kg p.c. de NDMA (Mirsalis et coll., 1993), et dans le foie, les reins et les poumons de souris transgéniques *lacI* ayant reçu cinq doses journalières de 1 mg/kg p.c. de NDMA (Wang et coll., 1998). De plus, les souris transgéniques chez lesquelles de fortes concentrations de  $O^6$ -méthylguanine ADN-méthyltransférase ont été observées dans le foie ont été moins sensibles que les témoins à l'hépatocancérogenèse provoquée par la NDMA (Nakatsuru et coll., 1993). Cependant, Souliotis et coll. (1995) ont également souligné que la relation dose-réponse liée à l'accumulation de  $O^6$ -méthylguanine dans l'ADN hépatique de rats ayant consommé pendant 28 jours de l'eau potable contenant des concentrations de NDMA similaires à celles de l'étude de BIBRA Toxicology International (Brantom, 1983; Peto et coll., 1991a,b) ne correspondait pas tout à fait à celle liée au développement de tumeurs du foie dans les essais biologiques de cancérogénicité.

## 10.0 Classification et évaluation

Il a été démontré que la NDMA est un cancérogène puissant chez les animaux de laboratoire. La NDMA a été classée par le Centre international de Recherche sur le Cancer dans le groupe 2A comme étant « probablement cancérogène pour l'homme », ce qui indique qu'il existe suffisamment de preuves chez les animaux, mais des données insuffisantes chez l'homme (CIRC, 1987). Selon le poids de la preuve actuel, qui inclut des études chez les animaux plus récentes, la NDMA est considérée comme étant fort probablement cancérogène pour l'homme, tel que déterminé par Environnement Canada et Santé Canada (2001). Il est bien compris que le mécanisme par lequel la NDMA cause un cancer inclut la biotransformation de la NDMA par les enzymes microsomaux du foie, formant ainsi l'ion méthylidazonium.

La cancérogénicité de la NDMA ayant été clairement démontrée, peu d'études ont porté sur ses autres effets toxiques possibles, et les données existantes ne permettent pas de quantifier les effets autres que le cancer.

La génotoxicité *in vivo* et *in vitro* de la NDMA a également été démontrée. L'activation par les fractions S9 microsomaux du foie est nécessaire pour obtenir un résultat *in vitro* positif. La récente observation faite à la suite d'un test d'Ames, selon laquelle les fractions S9 humaines provoquent une génotoxicité beaucoup plus forte que les fractions S9 du rat, semble indiquer que les humains peuvent être particulièrement sensibles à la cancérogénicité de la NDMA.

Plusieurs études cas-témoins et une étude de cohorte portant sur la NDMA ont été menées chez les humains. Bien qu'aucune de ces études ne puisse être utilisée pour quantifier le risque de cancer, les résultats confirment l'existence d'un lien entre l'exposition à la NDMA et le cancer colorectal ou de l'estomac. Il faut toutefois noter que ces études n'ont pas considéré l'eau potable comme voie d'exposition; elles ont plutôt utilisé des estimations de l'apport alimentaire total en NDMA.

Bien que plusieurs essais biologiques sur le cancer aient été menés sur des rongeurs, une étude en particulier ressort comme étant celle à utiliser pour effectuer une évaluation quantitative des risques en raison de sa plage exceptionnellement large de concentrations administrées (15 groupes dont les doses varient de 33 à 16 896 µg/L) (Brantom, 1983; Peto et coll., 1991a,b). La taille des groupes était également grande, chaque groupe étant constitué de 60 rats mâles et 60 rats femelles Colworth-Wistar. Le PISSC (2002) de même qu'Environnement Canada et Santé Canada (2001) ont utilisé cette étude, dans le cadre d'évaluations des risques, pour calculer la DT<sub>05</sub> (c.-à-d. la dose qui entraîne une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs par rapport au niveau de fond) causant un cancer du foie chez divers types de rats mâles et femelles.

Après avoir éliminé les groupes exposés aux doses les plus élevées afin de supprimer le repli dans la courbe dose-réponse, les valeurs de la DT<sub>05</sub> ont été calculées en ajustant le modèle à degrés multiples aux données, puis en déterminant la dose à laquelle le risque excédentaire augmentait de 5 % par rapport au niveau de fond. Pour les rats femelles, les valeurs de la DT<sub>05</sub> variaient de 34 à 82 µg/kg p.c. par jour (les limites inférieures de l'intervalle de confiance – LIIC – à 95 % variaient de 18 à 61 µg/kg p.c. par jour). Pour les rats mâles, les valeurs de la DT<sub>05</sub> variaient de 35 à 78 µg/kg p.c. par jour (les LIIC à 95 % variaient de 29 à 48 µg/kg p.c. par jour) (Santé Canada, 2008).

Ces valeurs de la DT<sub>05</sub> ont été utilisées pour calculer les risques unitaires de la présente évaluation. Les risques unitaires ont été calculés en divisant 0,05 par la DT<sub>05</sub> ou la LIIC à 95 % par la DT<sub>05</sub> (DTI<sub>05</sub>). Un facteur d'ajustement allométrique permettant de passer de l'animal à l'homme de  $(0,35/70)^{1/4}$  a été appliqué aux risques unitaires obtenus. On utilise ce facteur d'ajustement allométrique pour tenir compte des différences de sensibilité à la NDMA entre les espèces. Bien

que le mécanisme d'action chez les animaux et les humains semble qualitativement similaire, on ne dispose pas de données quantitatives permettant de conclure à l'absence de différences entre les espèces. De plus, il est possible que les humains soient plus sensibles que les animaux de laboratoire à la cancérogénicité des composés *N*-nitroso (Lijinsky, 1999).

Les risques unitaires variaient de  $2,28 \times 10^{-3}$  ( $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$ ) $^{-1}$  (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de  $3,09 \times 10^{-3}$  [ $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$ ] $^{-1}$ , selon la DTI<sub>05</sub>) pour les cystadénomes biliaires à  $5,57 \times 10^{-3}$  ( $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$ ) $^{-1}$  (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de  $1,04 \times 10^{-2}$  [ $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$ ] $^{-1}$ ) pour les carcinomes.

Les risques unitaires peuvent servir à déterminer une plage de concentrations causant des risques de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$ . Les doses exprimées en  $\mu\text{g/kg p.c. par jour}$  ont été converties en concentrations dans l'eau potable en supposant une exposition humaine moyenne par l'eau potable de 1,9 L/jour (comme l'indique l'évaluation de l'exposition par voies multiples) et un poids corporel adulte humain moyen de 70 kg. La formule permettant de convertir les doses en concentrations est la suivante :

$$\text{CMA } (\mu\text{g/L}) = \frac{\text{Dose } (\mu\text{g/kg p.c. par jour}) \times 70 \text{ kg}}{1,9 \text{ Leq/j}}$$

Les concentrations estimées, déterminées à partir des risques unitaires calculés, qui correspondent aux risques à vie de cancer de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  chez l'humain sont les suivantes :

Risque	Concentration dans l'eau potable ( $\mu\text{g/L}$ )
$10^{-4}$	0,4 à 1,0 $\mu\text{g/L}$
$10^{-5}$	0,04 à 0,1 $\mu\text{g/L}$
$10^{-6}$	0,004 à 0,01 $\mu\text{g/L}$

La concentration maximale acceptable (CMA) pour la NDMA dans l'eau potable associée à un risque excédentaire à vie de cancer de  $10^{-5}$  est de 0,000 04 mg/L (0,04  $\mu\text{g/L}$ ).

## 10.1 Considérations internationales

D'autres organismes ont établi des lignes directrices ou des règlements ayant trait à la concentration de NDMA dans l'eau potable. Toutes les estimations de risques sont fondées sur les effets cancérogènes et s'appuient sur la même étude clé pour établir les concentrations acceptables de NDMA dans l'eau potable.

L'OMS a fixé à 0,1  $\mu\text{g/L}$  la ligne directrice pour la NDMA dans l'eau potable. Cette concentration correspond au risque à vie de cancer de  $10^{-5}$  d'un adulte ayant un poids corporel moyen de 60 kg et consommant deux litres d'eau par jour. Contrairement à Santé Canada, l'OMS n'a pas utilisé de facteur d'ajustement allométrique pour calculer sa ligne directrice.

La California Environmental Protection Agency s'est également appuyée sur les études de Peto et coll. (1991a,b) pour établir un objectif de santé publique de 0,003  $\mu\text{g/L}$  (3 ng/L) de NDMA dans l'eau potable, ce qui correspond à un risque à vie additionnel théorique de cancer de  $10^{-6}$ , en supposant un poids moyen de 70 kg et une consommation d'eau potable de 2 L/jour. Les risques à vie additionnels théoriques de cancer de  $10^{-4}$  et de  $10^{-5}$  ont été établis respectivement à

0,3 et 0,03 µg/L (OEHHA, 2006). La California EPA a fixé le niveau de déclaration de la NDMA dans l'eau potable à 0,01 µg/L.

Plus récemment, des chercheurs australiens se sont basés sur les études de Peto et coll. (1991a,b) portant sur les tumeurs hépatiques de rats pour déterminer la dose admissible de NDMA à l'aide de la méthode modifiée de la dose de référence (Fitzgerald et Robinson, 2007). Plusieurs modèles mathématiques ont été utilisés pour évaluer les données d'incidence et établir une plage de doses journalières tolérables (DJT) allant de 4,0 à 9,3 ng/kg p.c.

Le potentiel de cancérogénicité de la NDMA a également été évalué dans la *Liste des substances d'intérêt prioritaire – Rapport d'évaluation sur la NDMA* rédigé par Environnement Canada et Santé Canada (2001), qui décrit plusieurs sources possibles d'exposition à la NDMA. Bien que l'eau potable ne soit pas identifiée comme étant la source d'exposition à la NDMA la plus importante, il est recommandé de surveiller l'exposition par cette source.

## 11.0 Justification

Bien qu'elle ne soit plus utilisée au Canada à des fins industrielles, la NDMA est un sous-produit des procédés industriels qui utilisent des nitrates ou des nitrites et des amines à différents pH. Elle peut être présente dans les eaux de surface et les eaux souterraines, mais elle se retrouve essentiellement dans l'eau potable parce qu'elle se forme durant le processus de traitement de l'eau, en particulier le traitement aux chloramines. Au Canada, l'eau potable est considérée comme une source mineure d'exposition à la NDMA comparativement aux autres sources comme les aliments. Une évaluation de l'exposition par voies multiples a permis de déterminer que, bien que l'inhalation de la NDMA dans l'eau potable soit négligeable, l'exposition par absorption cutanée est importante. Celle-ci a donc été incluse dans le calcul de la CMA.

Toutes les études menées sur des animaux de laboratoire ont invariablement démontré le fort pouvoir cancérogène de la NDMA. Par conséquent, peu d'études ont porté sur ses autres effets toxiques, et les données ne permettent donc pas de faire une évaluation approfondie des effets autres que le cancer. Un facteur d'ajustement allométrique permettant de passer de l'animal à l'homme a été inclus dans l'évaluation pour tenir compte des différences de sensibilité à la NDMA entre les espèces.

Le risque à vie estimé de cancer associé à l'exposition à la NDMA dans l'eau potable à des concentrations variant de 0,004 à 0,04 µg/L (4 à 40 ng/L) est considéré comme étant essentiellement négligeable. La CMA pour un cancérogène est généralement établie à une concentration correspondant à un risque accru de cancer essentiellement négligeable lorsqu'une personne y est exposée à vie. Dans le cadre des recommandations pour la qualité de l'eau potable, Santé Canada entend par « essentiellement négligeable » une plage allant d'un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 100 000 personnes à un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour un million de personnes (c.-à-d.  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$ ) exposées à un contaminant à la CMA pendant toute une vie. Dans le cas de la NDMA, la CMA est établie à une concentration qui aurait un risque « essentiellement négligeable » d'un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 100 000 personnes exposées à la NDMA à la CMA pendant toute une vie, et tient compte des limites du traitement.

La NDMA peut être décelée et mesurée à de très faibles concentrations dans l'eau potable. Sa présence dans l'eau potable est généralement associée à sa formation durant le traitement de l'eau plutôt qu'à sa présence dans la source d'eau. Par conséquent, on suggère d'éliminer les précurseurs organiques azotés ou de modifier la méthode de désinfection utilisée

afin d'en minimiser la formation sans compromettre l'efficacité du procédé de désinfection. Il est techniquement possible de réduire la quantité de NMDA dans l'eau potable à l'aide de l'irradiation aux UV, mais ce procédé peut se révéler coûteux et complexe pour les petites installations de service public.

On estime qu'en règle générale les concentrations de NDMA dans l'eau potable au Canada sont inférieures ou égales à 5 ng/L (0,005 µg/L), bien que des concentrations plus élevées aient été déclarées dans certaines collectivités.

En résumé, la CMA de 0,000 04 mg/L (0,04 µg/L) proposée pour la NDMA a été basée sur les considérations suivantes :

- Elle se situe dans la plage considérée comme présentant un risque essentiellement négligeable.
- Elle est décelable et mesurable, avec une limite de détection pour la méthode beaucoup plus basse que la CMA..
- Elle est réalisable à un coût raisonnable, en mettant en œuvre des méthodes permettant de réduire la formation de la NDMA.

Dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, Santé Canada continuera à suivre les nouvelles recherches dans ce domaine et recommandera au besoin les modifications jugées appropriées.

## 12.0 Bibliographie

Abanobi, S.E., Farber, E. et Sarma, D.S.R. (1979). Persistence of DNA damage during development of liver angiosarcoma in rats fed dimethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 39:1592–1596.

Agrelo, C., Phillips, J.C., Lake, B.G., Longland, R.C. et Gangolli, S.D. (1978). Studies on the gastrointestinal absorption of *N*-nitrosamines: effect of dietary constituents. *Toxicology*, 10:159–167.

Alexandrov, V.A. (1968). Blastomogenic effect of dimethylnitrosamine on pregnant rats and their offspring. *Nature*, 218:280–281.

Althoff, J., Grandjean, C. et Pour, P. (1977). Transplacental effects of nitrosamines in Syrian hamsters. *Z. Krebsforsch.*, 90:79–86.

Anderson, L.M., Giner-Sorolla, A. et Ebeling, D. (1978). Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 19:311–327.

Anderson, L.M., Priest, L.J. et Budinger, J.M. (1979). Lung tumorigenesis in mice after chronic exposure in life to a low dose of dimethylnitrosamine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 62:1553–1555.

Anderson, L.M., Harrington, G.W., Pylypiw, H.M., Hagiwara, A. et Magee, P.N. (1986). Tissue levels and biological effects of *N*-nitrosodimethylamine in mice during chronic low or high dose exposure with or without ethanol. *Drug Metab. Dispos.*, 14(6):733–739.

Anderson, L.M., Hagiwra, A., Robert, M., Kovatch, R.M., Rehm, S. et Rice, J.M. (1989). Transplacental initiation of liver, lung, neurogenic, and connective tissue tumors by *N*-nitroso compounds in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 12:604–620.

Anderson, L.M., Carter, J.P., Logsdon, D.L., Driver, C.L. et Kovatch, R.M. (1992). Characterization of ethanol's enhancement of tumorigenesis by *N*-nitrosodimethylamine in mice. *Carcinogenesis*, 13:2107–2111.

Anderson, L.M., Souliotis, V.L., Chhabra, S.K., Moskal, T.J., Harbaugh, S.D. et Kyrtopoulos, S.A. (1996). *N*-Nitrosodimethylamine-derived O<sup>6</sup>-methylguanine in DNA of monkey gastrointestinal and urogenital organs and enhancement by ethanol. *Int. J. Cancer*, 66:130–134.

APHA, AWWA et WEF (2005). Standard methods for the examination of water and wastewater. 21st edition. American Public Health Association, Washington, DC.

Arai, M., Aoki, Y., Nakanishi, K., Miyata, Y., Mori, T. et Ito, N. (1979). Long-term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats. *Gann*, 70:549–558.

Asakura, S., Sawada, S., Daimon, H., Fukuda, T., Ogura, K., Yamatsu, K. et Furihata, C. (1994). Effects of dietary restriction on induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) in rat liver. *Mutat. Res.*, 322:257–264.

Atkinson, R. (1985). Kinetics and mechanisms of the gas-phase reactions of hydroxyl radicals with organic compounds under atmospheric conditions. *Chem. Rev.*, 85:69–201.

ATSDR (1989). Toxicological profile for *N*-nitrosodimethylamine. Préparé par le Syracuse Research Corporation en collaboration avec la U.S. Environmental Protection Agency. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC. 119 p.

Ayanaba, A. et Alexander, M. (1974). Transformation of methylamines and formation of a hazardous product, dimethylnitrosamine, in samples of treated sewage and lake water. *J. Environ. Qual.*, 3:83–89.

Barbin, A., Béréziat, J.-C. et Bartsch, H. (1983). Evaluation of DNA damage by the alkaline elution technique in liver, kidneys and lungs of rats and hamsters treated with *N*-nitroso-dialkylamines. *Carcinogenesis*, 4:541–545.

Barnes, J.M. et Magee, P.N. (1954). Some toxic properties of dimethylnitrosamine. *Br. J. Ind. Med.*, 11:167–174 [cité dans ATSDR, 1989].

Barrett, S., Hwang, C., Guo, Y., Andrews, S.A. et Valentine, R. (2003). Occurrence of NDMA in drinking water: a North American survey, 2001–2002. Dans : Proceedings of the American Water Works Association's Annual Conference, Anaheim, CA, June 15–19, 2003. American Water Works Association, Denver, Colorado.

Bauknecht, T., Vogel, W., Bayer, U. et Wild, D. (1977). Comparative in vivo mutagenicity testing by SCE and micronucleus induction in mouse bone marrow. *Hum. Genet.*, 35:299–307.

Bermudez, E., Mirsalis, J.C. et Eales, H.C. (1982). Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following *in vivo* and *in vitro* exposure to genotoxic agents. *Environ. Mutagen.*, 4:667–679.

Biaudet, H., Mouillet, L. et Debry, G. (1997). Migration of nitrosamines from condoms to physiological secretions. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 59:847–853.

Bolognesi, C., Rossi, L. et Santi, L. (1988). A new method to reveal the genotoxic effects of *N*-nitrosodimethylamine in pregnant mice. *Mutat. Res.*, 207:57–62.

Bolton, J.R. et Stefan, M.I. (2000). UV-photodegradation as a treatment technology for *N*-nitrosodimethylamine (NDMA). Dans : Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference, Salt Lake City, UT, November 5–9, 2000. American Water Works Association, Denver, Colorado.

Braithwaite, I. et Ashby, J. (1988). A non-invasive micronucleus assay in the rat liver. *Mutat. Res.*, 203:23–32.

Brambilla, G., Cavanna, M., Pino, A. et Robbiani, L. (1981). Quantitative correlation among DNA damaging potency of six *N*-nitroso compounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations. *Carcinogenesis*, 2:425–429.

Brambilla, G., Carlo, P., Finollo, R. et Sciaibà, L. (1987). Dose-response curves for liver DNA fragmentation induced in rats by sixteen *N*-nitroso compounds as measured by viscometric and alkaline elution analyses. *Cancer Res.*, 47:3485–3491.

Brantom, P.G. (1983). Dose-response relationships in nitrosamine carcinogenesis. Thèse de doctorat. University of Surrey, Guildford, United Kingdom. British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Carshalton, Surrey, United Kingdom, 158 pp.

Brendler, S.Y., Tompa, A., Hutter, K.F., Preussmann, R. et Pool-Zobel, B.L. (1992). *In vivo* and *in vitro* genotoxicity of several *N*-nitrosamines in extrahepatic tissues of the rat. *Carcinogenesis*, 13:2435–2441.

Brunnemann, K.D. et Hoffmann, D. (1978). Analysis of volatile nitrosamines in tobacco smoke and polluted indoor environments. Chemical studies on tobacco smoke LIX. IARC Sci. Publ., 19:343–356.

Budavari, S., O’Neil, M.J., Smith, A.S. et Heckelman, P.E. (1989). The Merck index—An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 11<sup>e</sup> édition. Merck and Co., Inc., Rahway, New Jersey.

Butterworth, B.E., Templin, M.V., Constan, A.A., Sprankle, C.S., Wong, B.A., Pluta, L.J., Everitt, J.I. et Recio, L. (1998). Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female lac I transgenic B6C3F1 mice. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31:248–256.

Callahan, M.A., Slimak, M.W., Gabel, N.W., May I.P., Fowler, C.F., Freed, J.R., Jennings, P., Durfee, R.L., Whitemore, F.C., Maestri, B., Mabey, W.R., Holt, B.R. et Gould, C. (1979). Water related environmental fate of 129 priority pollutants. Versar, Inc., Springfield, VA (EPA-440-4-79-029a,b).

Carter, R.L., Percival, W.H. et Roe, F.J.C. (1969). Exceptional sensitivity of mink to the hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine. *J. Pathol.*, 97:79–88 [cité dans ATSDR, 1989].

Cassens, R.G. (1997). Residual nitrite in cured meats. *Food Technol.*, 51:53–55.

Cesarone, C.F., Bolognesi, C. et Santi, L. (1979). DNA repair synthesis in mice spermatids after treatment with *N*-methyl-*N*-nitroso-urea and *N,N*-dimethylnitrosamine: preliminary results. *Toxicology*, 12:183–186.

Cesarone, C.F., Bolognesi, C. et Santi, L. (1982). Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. *Arch. Toxicol. Suppl.* 5:355–359.

Charrois, J.W.A. et Hrudey, S.E. (2007). Breakpoint chlorination and free-chlorine contact time: implications for drinking water *N*-nitrosodimethylamine concentrations. *Water Res.*, 41:674–682.

Charrois, J.W.A., Arend, M.W., Froese, K.L. et Hrudey, S.E. (2004). Detecting *N*-nitrosamines in drinking water at nanogram per liter levels using ammonia positive chemical ionization. *Environ. Sci. Technol.*, 38(18):4835–4841.

Charrois, J.W.A., Boyd, J.M., Froese, K.L. et Hrudey, S.E. (2007). Occurrence of *N*-nitrosamines in Alberta public drinking-water distribution systems. *J. Environ. Eng. Sci.* 6:103–114.

Chen Z. et Valentine, R.L. (2007). Formation of *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) from humic substances in natural water. *Environ. Sci. Technol.*, 41(17):6059–6065.

Cheng, R., Hwang, C.J., Andrews-Tate, C., Guo Y.C., Carr, S. et Suffet, I.H. (2006). Alternative methods for the analysis of NDMA and other nitrosamines in water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 98(12):82–96.

Chhabra, S.K., Souliotis, V.L., Jones, A.B., Anderson, L.M. et Kyrtopoulos, S.A. (1995). *O*-Methylguanine DNA-adduct formation and modulation by ethanol in placenta and fetal tissues after exposure of pregnant patas monkeys to *N*-nitrosodimethylamine. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 36:150.

- Choi, J. et Valentine, R.L. (2002a). Formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) from reaction of monochloramine: a new disinfection by-product. *Water Res.*, 36(4):817–824.
- Choi, J. et Valentine, R.L. (2002b). A kinetic model of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) formation during water chlorination/chloramination. *Water Sci. Technol.*, 46(3):65–71.
- Choi, J. et Valentine, R.L. (2003). *N*-Nitrosodimethylamine formation by free-chlorine-enhanced nitrosation of dimethylamine. *Environ. Sci. Technol.*, 37(21):4871–4876.
- CIRC (1978). Some *N*-nitroso compounds. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum.*, 17:125–175.
- CIRC (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1–42. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. Suppl.* 7.
- Clapp, N.K. et Toya, R.E. (1970). Effect of cumulative dose and dose rate on dimethyl-nitrosamine oncogenesis in RF mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 45:495–498.
- Clayton, G. et Clayton, F. (eds.) (1981). *Patty's industrial hygiene and toxicology*. 3<sup>e</sup> édition. John Wiley and Sons, New York, NY. p. 2786–2788.
- Cliet, I., Fournier, E., Melcion, C. et Cordier, A. (1989). *In vivo* micronucleus test using mouse hepatocytes. *Mutat. Res.*, 216:321–326.
- Cliet, I., Melcion, C. et Cordier, A. (1993). Lack of predictivity of bone marrow micronucleus test versus testis micronucleus test: comparison with four carcinogens. *Mutat. Res.*, 292:105–111.
- Coccia, P., Salmona, M., Diomede, L., Citti, L., Mariani, L. et Romano, M.. (1988). Liver DNA alkylation after a single carcinogenic dose of dimethylnitrosamine to newborn and adult CFW Swiss mice. *Chem. Biol. Interact.*, 68:259–271.
- Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (1986). Sex difference in the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 172:151–163.
- Conestoga-Rovers & Associates (1994). Treatability test report for Conestoga-Rovers & Associates on Rayox UV/oxidation treatment of Uniroyal off-site groundwater. Conestoga-Rovers & Associates, Waterloo, Ontario, décembre [cité dans PISSC, 2002].
- Cooper, S.W. et Kimbrough, R.D. (1980). Acute dimethylnitrosamine poisoning outbreak. *J Forensic Sci* 25:874–882.
- Daugherty, J.P. et Clapp, N.K. (1976). Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of (<sup>14</sup>C)dimethylnitrosamine. *Life Sci.*, 19:265–271 [cité dans ATSDR, 1989].
- De Stefani, E., Deneo-Pellegrini, H., Carzoglio, J.C., Ronco, A. et Mendilaharsu, M. (1996). Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5:679–682.
- Devereux, T.R., Anderson, M.W. et Belinsky, S.A. (1991). Role of *ras* protooncogene activation in the formation of spontaneous and nitrosamine-induced lung tumours in the resistant C3H mouse. *Carcinogenesis*, 12:299–303.
- DHS (2002). Studies on the occurrence of NDMA in drinking water. Drinking Water Program, California Department of Health Services, Sacramento, California. Disponible à : [www.cdph.ca.gov/certlic/drinkingwater/Documents/NDMA/NDMAstudies.pdf](http://www.cdph.ca.gov/certlic/drinkingwater/Documents/NDMA/NDMAstudies.pdf)
- Diaz Gomez, M.I., Swann, P.F. et Magee, P.N. (1977). The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine. *Biochem. J.*, 164:497–500.

Diaz Gomez, M.I., Tamayo, D. et Castro, J.A. (1986). Administration of *N*-nitrosodimethylamine, *N*-nitrosopyrrolidine, or *N*-nitrosonornicotine to nursing rats: their interactions with liver and kidney nucleic acids from sucklings. *J. Natl. Cancer Inst.*, 76(6):1133–1136.

DMER et AEL (1996). Pathways analysis using fugacity modelling of *N*-nitrosodimethylamine for the second Priority Substances List. Préparé pour la Division de l'évaluation des produits chimiques, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Environnement Canada, Hull, Québec. Don Mackay Environmental Research, Peterborough, Ontario; et Angus Environmental Limited, Don Mills, Ontario. 63 p.

Doolittle, D.J., Bermudez, E., Working, P.K. et Butterworth, B.E. (1984). Measurement of genotoxic activity in multiple tissues following inhalation exposure to dimethylnitrosamine. *Mutat. Res.*, 141:123–127.

ECETOC (1990). Human exposure to *N*-nitrosamines, their effects, and a risk assessment for *N*-nitrosodiethanolamine in personal care products. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, Bruxelles (Technical Report No. 41) [cité dans PISSC, 2002].

Environnement Canada (1997). Results of the CEPA Section 16 Notice respecting the second Priority Substances List and di(2-ethylhexyl)phthalate. Section de l'utilisation des produits, Direction de l'évaluation des produits chimiques commerciaux, Hull, Québec.

Environnement Canada et Santé Canada (2001). Liste des substances d'intérêt prioritaire – Rapport d'évaluation pour *N*-Nitrosodiméthylamine (NDMA). Ottawa, Ontario. Disponible à : [www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/nitrosodimethylamine/index-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/psl2-lsp2/nitrosodimethylamine/index-fra.php).

Fitzgerald, D.J. et Robinson, N.I. (2007). Development of a tolerable daily intake for *N*-nitrosodimethylamine using a modified benchmark dose methodology. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 70(19):1670–1678.

Fleming, E.C., Pennington, J.C., Wachob, B.G., Howe, R.A. et Hill, D.O. (1996). Removal of *N*-nitrosodimethylamine from waters using physical-chemical techniques. *J. Hazard. Mater.*, 51(1/3):151–164.

Fristachi, A. anetd Rice, G. (2007). Estimation of the total intake of NDMA attributable to drinking water. *J. Water Health* 5:341–355.

Fussgänger, R.D. et Ditschuneit, H. (1980). Lethal exitus of a patient with *N*-nitroso-dimethylamine poisoning 2.5 years following the first ingestion and signs of intoxication. *Oncology*, 37:273–277.

Gerecke, A.C. et Sedlak, D.L. (2003). Precursors of *N*-nitrosodimethylamine in natural waters. *Environ. Sci. Technol.*, 37(7):1331–1336.

Goff, E.U., Coombs, J.R. et Fine, D.H. (1980). Determination of *N*-nitrosamines from diesel engine crankcase emissions. *Anal. Chem.*, 52:1833–1836.

Gombar, C.T., Harrington, G.W., Pylypiw, H.M., Jr., Anderson, L.M., Palmer, A.E., Rice, J.M., Magee, P.N. et Burak, E.S. (1990). Interspecies scaling of the pharmacokinetics of *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.*, 50(14):4366–4370.

González, C.A., Riboli, E., Badosa, J., Batiste, E., Cardona, T., Pita, S., Sanz, J.M., Torrent, M. et Agudo, A. (1994). Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am. J. Epidemiol.*, 139:466–473.

Goodman, M.T., Hankin, J.H., Wilkens, L.R. et Kolonel, L.N. (1992). High-fat foods and the risk of lung cancer. *Epidemiology*, 3:288–299.

Haggerty, H.G. et Holsapple, M.P. (1990). Role of metabolism in dimethylnitrosamine-induced immunosuppression: a review. *Toxicology*, 63:1–23.

Hakura, A., Suzuki, S. et Satoh, T. (1999). Advantage of the use of human liver S9 in the Ames test. *Mutat. Res.*, 438:29–36.

Hakura, A., Suzuki, S., Sawada, S., Sugihara, T., Hori, Y., Uchida, K., Kerns, W.D., Sagami, F., Motooka, S. et Satoh, T. (2003). Use of human liver S9 in the Ames test: assay of three procarcinogens using human S9 derived from multiple donors. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 37:20–27.

Hanst, P.L., Spence, J.W. et Miller, M. (1977). Atmospheric chemistry of *N*-nitroso dimethylamine. *Environ. Sci. Technol.*, 11(4):403–405.

Hard, G.C. et Butler, W.H. (1970a). Cellular analysis of renal neoplasia: light microscope study of the development of interstitial lesions induced in the rat kidney by a single carcinogenic dose of dimethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 30:2806–2815.

Hard, G.C. et Butler, W.H. (1970b). Toxicity of dimethylnitrosamine for the rat testis. *J. Pathol.*, 102:201–207.

Haruta, S., Chen, W., Gan, J., Simunex, J., Chang, A.C. et Wu, L. (2008). Leaching risk of *N*-nitrosodimethylamine (NDMS) in soil receiving reclaimed Wastewater. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 69:374–380.

Hashimoto, S., Yokokura, T., Kawai, Y. et Mutai, M. (1976). Dimethylnitrosamine formation in the gastro-intestinal tract of rats. *Food Cosmet. Toxicol.*, 14:553–556.

Herron, D.C. et Shank, R.C. (1980). Methylated purines in human liver DNA after probable dimethylnitrosamine poisoning. *Cancer Res.*, 40:3116–3117.

Hoffmann, D., Brunnemann, K.D., Adams, J.D. et Hecht, S.S. (1984). Formation and analysis of *N*-nitrosamines in tobacco products and their endogenous formation in consumers. *IARC Sci. Publ.*, 57:743–762.

Hoffmann, D., Adams, J.D. et Brunnemann, K.D. (1987). A critical look at *N*-nitrosamines in environmental tobacco smoke. *Toxicol. Lett.*, 35:1–8.

Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M. and Michalenko, E.M. (eds.) (1991). *Handbook of environmental degradation rates*. Lewis Publishers Inc., Chelsea, Michigan.

Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M. et Mori, M. (1979). Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. *Mutat. Res.*, 66:149–158.

Ireland, D. (1989). Information report on drinking water quality, Elmira, Ontario. Division des opérations régionales, ministère de l’Environnement de l’Ontario, Cambridge, Ontario. 14 novembre (rapport non publié).

Ito, N., Fukushima, S., Tsuda, H. et Shirai, T. (1982). Induction of preneoplastic and neoplastic lesions in rats treated with *N*-nitroso compounds. *IARC Sci. Publ.*, 41:597–601.

Johansson-Brittebo, E. et Tjälve, H. (1979). Studies on the distribution and metabolism of  $^{14}\text{C}$ -dimethylnitrosamine in foetal and young mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 45:73–80.

Jorquera, R., Castonguay, A. et Schuller, H.M. (1993). Effects of age and ethanol on DNA single-strand breaks and toxicity induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone or *N*-nitrosodimethylamine in hamster and rat liver. *Cancer Lett.*, 74:175–181.

Khanna, S.D. et Puri, D. (1966). The hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine in the rat. *J. Pathol. Bacteriol.*, 91:605–608 [cité dans ATSDR, 1989].

Kimoto, W.I., Dooley, C.J., Carré, J. et Fiddler, W. (1980). Role of strong ion exchange resins in nitrosamine formation in water. *Water Res.*, 14(7):869–876.

- Klus, H., Begutter, H., Scherer, G., Tricker, A.R. et Adlkofer, F. (1992). Tobacco-specific and volatile *N*-nitrosamines in environmental tobacco smoke of offices. *Indoor Environ.*, 1:348–350.
- Knekt, P., Järvinen, R., Dich, J. et Hakulinen, T. (1999). Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds: a follow-up study. *Int. J. Cancer*, 80:852–856.
- Kommineni, S., Ela, W.P., Arnold, R.G., Huling, S.G., Hester, B.J. et Betterton, E.A. (2003). NDMA treatment by sequential GAC adsorption and Fenton-driven destruction. *J. Environ. Eng. Sci.*, 20(4):361–373.
- Kornbrust, D. et Dietz, D. (1985). Aroclor 1254 pretreatment effects on DNA repair in rat hepatocytes elicited by *in vivo* or *in vitro* exposure to various chemicals. *Environ. Mutagen.*, 7:857–870.
- Kornelsen, P.J., Hallett, D.J. et Brecher, R.W. (1989). Special report to Regional Municipality of Waterloo. Contamination of Elmira drinking water with *N,N*-dimethylnitrosamine. ELI Eco Logic International Inc., Rockwood, Ontario. 14 décembre.
- Krishna, G., Kropko, M.L. et Theiss, J.C. (1990). Dimethylnitrosamine induced micronucleus formation in mouse bone marrow and spleen. *Mutat. Res.*, 242:345–351.
- Krishnan, K. (2004). Development of a two tier approach for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing drinking water goals for volatile organic chemicals. Rapport rédigé pour le compte du Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Programme de la sécurité des milieux, Santé Canada. Décembre (contrat n° 602-453088364).
- Kunisaki, N., Matsuura, H. et Hayashi, M. (1978). [Absorption et décomposition de la *N*-nitrosodimethylamine chez les rats.] *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 19(1):62–67 (en japonais).
- Lachmaniuk, P. (1998). Ontario drinking water surveillance program: 1990–July 1998 survey of Ontario water treatment plants. Données non publiées. Ministère de l'Environnement de l'Ontario, Toronto, Ontario [cité dans PISSC, 2002].
- Laishes, B.A., Koropatnick, D.J. et Stich, H.F. (1975). Organ-specific DNA damage induced in mice by the organotropic carcinogens 4-nitroquinoline-1-oxide and dimethylnitrosamine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149:978–982.
- La Vecchia, C., D'Avanzo, B., Airolidi, L., Braga, C. et Decarli, A. (1995). Nitrosamine intake and gastric cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 4:469–474.
- Lee, C., Choi, W., Kim, Y.G. et Yoon, J. (2005). UV photolytic mechanism of *N*-nitrosodimethylamine in water: dual pathways to methylamine versus dimethylamine. *Environ. Sci. Technol.*, 39(7):2101–2106.
- Lee, C., Schmidt, C., Yoon, J. et Von Gunten, U. (2007a). Oxidation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) precursors with ozone and chlorine dioxide: kinetics and effect on NDMA formation potential. *Environ. Sci. Technol.*, 41(6):2056–2063.
- Lee, C., Yoon, J. et Von Gunten, U. (2007b). Oxidative degradation of *N*-nitrosodimethylamine by conventional ozonation and the advanced oxidation process ozone/hydrogen peroxide. *Water Res.*, 41:581–590.
- Lee, V.M., Keefer, L.K. et Archer, M.C. (1996). An evaluation of the roles of metabolic denitrosation and  $\alpha$ -hydroxylation in the hepatotoxicity of *N*-nitrosodimethylamine. *Chem. Res. Toxicol.*, 9:1319–1324.
- Liang, S., Min, J.H., Davis, M.K., Green, J.F. et Remer, D.S. (2003). Use of pulsed-UV processes to destroy NDMA. *J. Am. Water Works Assoc.*, 95(9):121–131.
- Lijinsky, W. (1999). *N*-Nitroso compounds found in the diet. *Mutat. Res.*, 443:129–138.

- Lijinsky, W. et Reuber, M.D. (1984). Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses. *Cancer Lett.*, 22:83–88.
- Lindamood, C., III, Bedell, M.A., Billings, K.C., Dyroff, M.C. et Swenberg, J.A. (1984). Dose response for DNA alkylation, [ $^3\text{H}$ ]thymidine uptake into DNA, and  $O^6$ -methylguanine-DNA methyltransferase activity in hepatocytes of rats and mice continuously exposed to dimethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 44:196–200.
- Loury, D.J., Smith-Oliver, T. et Butterworth, B.E. (1987). Assessment of unscheduled and replicative DNA synthesis in rat kidney cells exposed *in vitro* or *in vivo* to unleaded gasoline. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 87:127–140.
- Magee, P.N. et Barnes, J.M. (1962). Induction of kidney tumours in the rat with dimethyl-nitrosamine (*N*-nitrosodimethylamine). *J. Pathol. Bacteriol.*, 84:19–31.
- Mallik, M. et Tesfai, K. (1981). Transformation of nitrosamines in soil and *in vitro* by soil microorganisms. *Bull. Environ. Contam. Technol.*, 27:115–121.
- Martino, P.E., Diaz Gomez, M.I., Tamayo, D., Lopez, A.J. et Castro, J.A. (1988). Studies on the mechanism of the acute and carcinogenic effects of *N*-nitrosodimethylamine on mink liver. *J. Toxicol. Environ. Health*, 23:183–192.
- McBean, E. (1999). Communication personnelle (courriel envoyé le 30 mai 1999). Conestoga-Rovers & Associates, Waterloo, Ontario [cité dans PISSC, 2002].
- McKone, T.E. et Knezovich, J.P. (1991). The transfer of trichloroethylene from a shower to indoor air: experimental measurements and their implications. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 40:282–286.
- McLean, A.E.M. et Magee, P.N. (1970). Increased renal carcinogenesis by dimethyl nitrosamine in protein deficient rats. *Br. J. Exp. Pathol.*, 51:587–590.
- Mehta, R., Silinskas, K.C., Zucker, P.F., Ronen, A., Heddle, J.A. et Archer, M.C. (1987). Micronucleus formation induced in rat liver and esophagus by nitrosamines. *Cancer Lett.*, 35:313–320.
- MEO (1990). Document technique d'A. Ng à G. De Brou, le 27 avril 1990, concernant l'enquête effectuée à Elmira (1990) : Résultats du laboratoire mobile TAGA; note d'accompagnement du 5 mai 1990 de L. Lusis à E. Piché concernant le rapport d'enquête sur la NDMA à Elmira, avril 1990. Ministère de l'Environnement de l'Ontario, Toronto, Ontario [cité dans PISSC, 2002].
- MEO (1991). *N*-Nitrosodimethylamine. Direction de la coordination des contaminants dangereux, ministère de l'Environnement de l'Ontario, Toronto, Ontario. 64 p. (Scientific Criteria Document for Multimedia Standard Development No. 01-90).
- MEO (1992). Document technique d'A. Ng à M. Lusis, le 24 juillet 1992, concernant l'enquête effectuée à Kitchener (1992) : NC Rubber Products Inc.—Résultats du laboratoire mobile TAGA6000; note d'accompagnement du 28 juillet 1992 de M. Lusis à D. Ireland concernant l'enquête réalisée à l'aide du laboratoire mobile TAGA6000 par NC Rubber Products Inc., ministère de l'Environnement de l'Ontario, Toronto, Ontario [cité dans PISSC, 2002].
- MEO (1994). Removal of *N*-nitrosodimethylamine from the Ohsweken (Six Nations) water supply. Rapport final. Ministère de l'Environnement de l'Ontario, Toronto, Ontario. Novembre. 10 p. + annexe (ISBN 0-7778-3439-1).
- MEO (1996). Ontario drinking water surveillance program: 1994–1996 survey of Ontario water treatment plants. Données non publiées. Environnement et Énergie Ontario, Toronto, Ontario. 9 p. [cité dans PISSC, 2002].
- MEO (2009). Données du Programme de surveillance de l'eau potable de l'Ontario. Dernière consultation : mars 2009 ([www.ontario.ca/ONT/portal51/drinkingwater](http://www.ontario.ca/ONT/portal51/drinkingwater)).

Mirsalis, J.C. et Butterworth, B.E. (1980). Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: an *in vivo*-*in vitro* assay for potential carcinogens and mutagens. *Carcinogenesis*, 1:621–625.

Mirsalis, J.C., Tyson, C.K., Steinmetz, K.L., Loh, E.K., Hamilton, C.M., Bakke, J.P. et Spalding, J.W. (1989). Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following *in vivo* treatment: testing of 24 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, 14:155–164.

Mirsalis, J.C., Provost, G.S., Matthews, C.D., Hamner, R.T., Schindler, J.E., O'Loughlin, K.G., MacGregor, J.T. et Short, J.M. (1993). Induction of hepatic mutations in lacI transgenic mice. *Mutagenesis*, 8:265–271.

Mitch, W.A. et Schreiber, I.M. (2008). Degradation of tertiary alkylamines during chlorination/chloramination: implications for formation of aldehydes, nitriles, halonitroalkanes, and nitrosamines. *Environ. Sci. Technol.*, 42(13):4811–4817.

Mitch, W.A. et Sedlak, D.L. (2004). Characterization and fate of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) precursors during municipal wastewater treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 38(5):1445–1454.

Mitch, W.A., Sharp, J.O., Trussell, R.R., Valentine, R.L., Alvarez-Cohen, L. et Sedlak, D.L. (2003a). *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) as a drinking water contaminant: a review. *Environ. Eng. Sci.*, 20(5):389–404.

Mitch, W.A., Gerecke, A.C. et Sedlak, D.L. (2003b). A *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) precursor analysis for chlorination of water and wastewater. *Water Res.*, 37:3733–3741.

Moiseev, G.E. et Benemanskii, V.V. (1975). Concerning the carcinogenic activity of small concentrations of nitrosodimethylamine during inhalation. *Voprosy Onkologii*, 21:107–109 [traduit pour la U.S. Environmental Protection Agency par Scientific Translation Service, Santa Barbara, California].

Moore, G. (1999). Communication personnelle. Division des affaires réglementaires et des innovations, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, Ottawa, Ontario [cité dans PISSC, 2002].

Morrison, V. et Ashby, J. (1994). Reconciliation of five negative and four positive reports of the activity of dimethylnitrosamine in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutagenesis*, 9:361–365.

Najm, I. et Trussell, R.R. (2001). NDMA formation in water and wastewater. *J. Am. Water Works Assoc.*, 93(2):92–99.

Nakatsuru, Y., Matsukama, S., Nemoto, N., Sugano, H., Sekiguchi, M. et Ishikawa, T. (1993). *O*<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA methyltransferase protects against nitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90:6468–6472.

Neal, S.B. et Probst, G.S. (1983). Chemically-induced sister-chromatid exchange *in vivo* in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.*, 113:33–43.

Neft, R.E. et Conner, M.K. (1989). Induction of sister chromatid exchange in multiple murine tissues *in vivo* by various methylating agents. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 9:219–237.

Nishie, K. (1983). Comparison of the effects of *N*-nitrosodimethylamine on pregnant and nonpregnant Holtzman rats. *Food Chem. Toxicol.*, 21(4):453–462.

Odagiri, Y., Adachi, S., Katayama, H. et Takemoto, K. (1986). Detection of the cytogenetic effect of inhaled aerosols by the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 170:79–83.

OEHHA (2006). Public health goals for chemicals in drinking water—*N*-Nitrosodimethylamine. Pesticide and Environmental Toxicology Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California. Disponible à : [www.oehha.ca.gov/water/phg/allphgs.html](http://www.oehha.ca.gov/water/phg/allphgs.html)

- Oliver, J. (1979). Volatilization of some herbicide-related nitrosamines from soils. *J. Environ. Qual.*, 8(4):596–601.
- OMS (2008). *N*-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Organisation mondiale de la Santé, Genève. Disponible à : [www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/ndma\\_2add\\_feb2008.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ndma_2add_feb2008.pdf).
- Pancholy, S.K. (1978). Formation of carcinogenic nitrosamines in soils. *Soil Biol. Biochem.*, 10:27–32.
- Parsa, I., Friedman, S. et Cleary, C.M. (1987). Visualization of *O*<sup>6</sup>-methylguanine in target cell nuclei of dimethylnitrosamine-treated human pancreas by a murine monoclonal antibody. *Carcinogenesis*, 8:839–846.
- Pedal, I., Besserer, K., Goerttler, K., Heymer, B., Mittmeyer, H.J., Oehmichen, M. et Schmahl, D. (1982). Fatal nitrosamine poisoning. *Arch. Toxicol.*, 50:101–112 [cité dans ATSDR, 1989].
- Pegg, A.E. et Perry, W. (1981). Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat. *Cancer Res.*, 41:3128–3132.
- Peto, R., Gray, R., Brantom, P. et Grasso, P. (1991a). Effects on 4080 rats of chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res.*, 51:6415–6451.
- Peto, R., Gray, R., Brantom, P. et Grasso, P. (1991b). Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.*, 51:6452–6469.
- Petzold, G.L. et Swenberg, J.A. (1978). Detection of DNA damage induced *in vivo* following exposure of rats to carcinogens. *Cancer Res.*, 38:1589–1594.
- Phillips, J.C., Lake, B.G., Heading, C.E., Gangolli, S.D. et Lloyd, A.G. (1975). Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. I. Effects of dose, route of administration and sex. *Food Cosmet. Toxicol.*, 13:203–209.
- PISSC (2002). *N*-Nitrosodimethylamine. Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Concise International Chemical Assessment Document 38).
- Pobel, D., Riboli, E., Cornée, J., Hémon, B. et Guyader, M. (1995). Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer: a case-control study in Marseille, France. *Eur. J. Epidemiol.*, 11:67–73.
- Pool, B.L., Brendler, S.Y., Liegibel, U.M., Tompa, A. et Schmezer, P. (1990). Employment of adult mammalian primary cells in toxicology: *in vivo* and *in vitro* genotoxic effects of environmentally significant *N*-nitrosodialkylamines in cells of the liver, lung, and kidney. *Environ. Mol. Mutagen.*, 15:24–35.
- Richardson, S.D. (2003). Disinfection by-products and other emerging contaminants in drinking water. *Trends Anal. Chem.*, 22(10):666–684.
- Risch, H.A., Jain, M., Choi, N.W., Fodor, J.G., Pfeiffer, C.J., Howe, G.R., Harrison, L.W., Craib, K.J.P. et Miller, A.B. (1985). Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am. J. Epidemiol.*, 122:947–957.
- Robbiani, L., Mereto, E., Morando, A.M., Pastore, P. et Brambilla, G. (1997). An *in vivo* micronucleus assay for detecting the clastogenic effect in rat kidney cells. *Mutat. Res.*, 390:51–57.
- Rogers, M.A.M., Vaughan, T.L., Davis, S. et Thomas, D.B. (1995). Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4:29–36.

Sacher, F., Schmidt, C.K., Lee, C. et Gunten, U.V. (2008). Strategies for minimizing nitrosamine formation during disinfection. Awwa Research Foundation, Denver, CO (Report No. 91209).

Santé Canada (1999). Supporting documentation (exposure) for *N*-nitrosodimethylamine. Section des substances d'intérêt prioritaire, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa, Ontario (août 1999, ébauche).

Santé Canada (2008). Unit risks for NDMA. Note de service de M. Walker (chef, Division de la biostatistique, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs), 24 septembre 2008.

Sato, S., Taketomi, M. et Morita, T. (1992). Simplified mouse peripheral reticulocyte micronucleus test with dimethylnitrosamine. *Mutat. Res.*, 278:103–107.

Sawada, S., Yamanaka, T., Yamatsu, K., Furihata, C. et Matsushima, T. (1991). Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges (SCEs) in rat liver induced *in vivo* by hepatocarcinogens including heterocyclic amines. *Mutat. Res.*, 251:59–69.

Schmidt, C.K. et Brauch, H.-J. (2008). *N,N*-Dimethylsulfamide as precursor for *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) formation upon ozonation and its fate during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 42(17):6340–6346.

Schmidt, J.D. et Murphy, G.P. (1966). Urinary lactic dehydrogenase activity in rats with dimethylnitrosamine induced renal tumors. *Invest. Urol.*, 4:57–63.

Schreiber, I.M. et Mitch, W.A. (2005). Influence of the order of reagent addition on NDMA formation during chloramination. *Environ. Sci. Technol.*, 39(10):3811–3818.

Schreiber, I.M. et Mitch, W.A. (2006a). Nitrosamine formation pathway revisited: the importance of chloramines speciation and dissolved oxygen. *Environ. Sci. Technol.*, 40(19):6007–6014.

Schreiber, I.M. et Mitch, W.A. (2006b). Occurrence and fate of nitrosamines and nitrosamine precursors in wastewater-impacted surface waters using boron as a conservative tracer. *Environ. Sci. Technol.*, 40(10):3203–3210.

Schreiber, I.M. et Mitch, W.A. (2007). Enhanced nitrogenous disinfection byproduct formation near the breakpoint: implications for nitrification control. *Environ. Sci. Technol.*, 41(20):7039–7046.

Sedlak, DL., Deeb, R., Hawley, E., Mitch, W., Durbin, T., Mowbray, S. et Carr, S. (2005). Sources and fate of nitrosodimethylamine and its precursors in municipal wastewater treatment plants. *Water Environ. Res.*, 77(1):32–39.

Sen, N.P. et Baddoo, P.A. (1997). Trends in the levels of residual nitrite in Canadian cured meat products over the past 25 years. *J. Agric. Food Chem.*, 45:4714–4718.

Sen, N.P. et Seaman, S. (1981). Volatile *N*-nitrosamines in dried foods. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 64(5):1238–1242.

Sen, N.P., Seaman, S.W., Bergeron, C. et Brousseau, R. (1996). Trends in the levels of *N*-nitrosodimethylamine in Canadian and imported beers. *J. Agric. Food Chem.*, 44(6):1498–1501.

Sharpless, C.M. et Linden, K.G. (2003). Experimental and model comparisons of low- and medium-pressure Hg lamps for the direct and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> assisted UV photodegradation of *N*-nitrosodimethylamine in simulated drinking water. *Environ. Sci. Technol.*, 37(9):1933–1940.

Siddiqui, M. et Atasi, K. (2001). NDMA occurrence and formation—A review. Dans : Proceedings of the American Water Works Association Annual Conference, Washington, DC. American Water Works Association, Denver, Colorado.

- Souliotis, V.L., Chhabra, S., Anderson, L.M. et Kyrtopoulos, S.A. (1995). Dosimetry of *O*<sup>6</sup>-methylguanine in rat DNA after low-dose, chronic exposure to *N*-nitrosodimethylamine (NDMA). Implications for the mechanism of NDMA hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis*, 16:2381–2387.
- Spiegelhalder, B. et Preussmann, R. (1984). Contamination of toiletries and cosmetic products with volatile and non volatile *N*-nitroso carcinogens. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 108:160–163.
- Spiegelhalder, B., Eisenbrand, G. et Preussmann, R. (1982). Urinary excretion of *N*-nitrosamines in rats and humans. *IARC Sci. Publ.*, 41:443–449.
- Stehlik, G., Richter, O. et Altmann, H. (1982). Concentration of dimethylnitrosamine in the air of smoke-filled rooms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 6:495–500.
- Steinle-Darling, E., Zedda, M., Plumbee, M.H., Ridgway, H.F. et Reinhard, M. (2007). Evaluating the impacts of membrane type, coating, fouling, chemical properties and water chemistry on reverse osmosis rejection of seven nitrosoalkylamines, including NDMA. *Water Res.*, 41:3959–3967.
- Swenberg, J.A., Hoel, D.G. et Magee, P.N. (1991). Mechanistic and statistical insight into the large carcinogenesis bioassays on *N*-nitrosodiethylamine and *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.*, 51:6409–6414.
- Tanaka, A., Hisanaga, A., Inamasu, T., Hirata, M. et Ishinishi, N. (1988). A comparison of the carcinogenicity of *N*-nitrosodiethylamine and *N*-nitrosodimethylamine after intratracheal instillation into Syrian golden hamsters. *Food Chem. Toxicol.*, 26:847–850.
- Tate, R.L., III. et Alexander, M. (1975). Stability of nitrosamines in samples of lake water, soil, and sewage. *J. Natl. Cancer Inst.*, 54:327–330.
- Tates, A.D., Neuteboom, I., Hofker, M. et den Engelse, L. (1980). A micronucleus technique for detecting clastogenic effects of mutagens/carcinogens (DEN, DMN) in hepatocytes of rat liver *in vivo*. *Mutat. Res.*, 74:11–20.
- Tates, A.D., Neuteboom, I., de Vogel, N. et den Engelse, L. (1983). The induction of chromosomal damage in rat hepatocytes and lymphocytes. I. Time-dependent changes of the clastogenic effects of diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and ethyl methanesulfonate. *Mutat. Res.*, 107:131–151.
- Tates, A.D., Neuteboom, I., Rotteveel, A.H.M., de Vogel, N., Menkveld, G.J. et den Engelse, L. (1986). Persistence of preclastogenic damage in hepatocytes of rats exposed to ethylnitrosourea, diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and methyl methanesulfonate. Correlation with DNA *O*-alkylation. *Carcinogenesis*, 7:1053–1058.
- Terao, K., Aikawa, T. et Kera, K. (1978). A synergistic effect of nitrosodimethylamine on sterigmatocystin carcinogenesis in rats. *Food Cosmet. Toxicol.*, 16:591–596.
- Terracini, B., Palestro, G., Gigliardi, M.R. et Montesano, R. (1966). Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. *Br. J. Cancer*, 20:871–876.
- Thomas, R.G. (1982). Volatilization from water. Dans : W.J. Lyman, W.F. Reehl and D.H. Rosenblatt (eds.). *Handbook of chemical property estimation methods*. McGraw-Hill, New York, New York. p. 15–27.
- Tinwell, H., Lefevre, P.A. et Ashby, J. (1994). Mutation studies with dimethyl nitrosoamine in young and old lac I transgenic mice. *Mutat. Res.*, 307:501–508.
- Tricker, A.R. et Preussmann, R. (1992). Volatile *N*-nitrosamines in mainstream cigarette smoke: occurrence and formation. *Clin. Invest.* 70:283–289.
- Tricker, A.R., Ditrich, C. et Preussmann, R. (1991). *N*-Nitroso compounds in cigarette tobacco and their occurrence in the mainstream tobacco smoke. *Carcinogenesis*, 12(2):257–261.

Trzos, R.J., Petzold, G.L., Brunden, M.N. et Swenberg, J.A. (1978). The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 58:79–86.

Tugulea, A.M., Aranda-Rodriguez, R., Jay, B., Kubwabo, C. et Koudjonou, B. (2008). Emerging disinfection by-products (NDMA, MX) in Canadian drinking water – a survey of fifteen distribution systems. *Travaux de la 13<sup>e</sup> Conférence nationale canadienne sur l'eau potable, octobre, Québec, Québec*.

Tugulea, A.M., Aranda-Rodriguez, R., Kubwabo, C., Bérubé, D., Koudjonou, B., Giddings, M. et Lemieux, F., (2010). National Survey of Disinfection By-Products and Selected Emerging Contaminants in Canadian Drinking Water-First Year Results, *Travaux de la 14<sup>e</sup> Conférence nationale canadienne sur l'eau potable, octobre – novembre, Saskatoon, Saskatchewan*.

U.S. EPA (2004). Method 521: Determination of nitrosamines in drinking water by solid phase extraction and capillary column gas chromatography with large volume injection and chemical ionization tandem mass spectrometry (MS/MS). Version 1.0. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA Document No. EPA/600/R-05/054 ([www.epa.gov/nerlcwww/m\\_521.pdf](http://www.epa.gov/nerlcwww/m_521.pdf)).

van Rheenan, D.L. (1962). Determination of biogenic amines in faeces of normal dairy cattle. *Nature*, 193:170–171.

Wang, X., Suzuki, T., Itoh, T., Honma, M., Nishikawa, A., Furukawa, F., Takahashi, M., Hayashi, M., Kato, T. et Sofumi, T. (1998). Specific mutational spectrum of dimethylnitrosamine in the lacI transgene of Big Blue C57BL/6 mice. *Mutagenesis*, 13:625–630.

Webster, R.P., Gawde, M.D. et Bhattacharya, R.K. (1996). Protective effect of rutin, a flavonol glycoside, on the carcinogen-induced DNA damage and repair enzymes in rats. *Cancer Lett.*, 109:185–191.

Wilczak, A., Assadi-Rad, A., Lai, H.H., Hoover, L.L., Smith, J.F., Berger, R., Rodigari, F., Beland, J.W., Lazzelle, L.J., Kincannon, E.G., Baker, H. et Heaney, C.T. (2003). Formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) in chloraminated water coagulated with DADMAC cationic polymer. *J. Am. Water Works Assoc.*, 95(9):94–107.

Wild, D. (1978). Cytogenetic effects in the mouse of 17 chemical mutagens and carcinogens evaluated by the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 56:319–327.

Yoo, J.-S.H., Ning, S.M., Patten, C.J. et Yang, C.S. (1987). Metabolism and activation of *N*-nitrosodimethylamine by hamster and rat microsomes: comparative study with weanling and adult animals. *Cancer Res.*, 47:992–998.

Zhao, Y-Y., Boyd, J.M., Woodbeck, M., Andrews, R.C., Qin, F., Hrudey, S.E. et Li, X. F. (2008). Formation of *N*-Nitrosamines from eleven disinfection treatments of seven different surface waters. *Environ. Sci. Technol.*, 42(13):4857–4862.

Zhu, J.H., Yan, D., Xai, J.R., Ma, L.L. et Shen, B. (2001). Attempt to adsorb *N*-nitrosamines in solution by use of zeolites. *Water Res.*, 44(5):949–956.

## Annexe A : Liste des acronymes

2,4-D	acide 2,4-dichlorophénoxyacétique
A	adénine
ADN	acide désoxyribonucléique
ANSI	American National Standards Institute
ARN	acide ribonucléique
C	cytosine
CCN	Conseil canadien des normes
CL <sub>50</sub>	concentration létale médiane
CMA	concentration maximale acceptable
CYP	cytochrome P450
DJA	dose journalière admissible
DL <sub>50</sub>	dose létale médiane
DMA	diméthylamine
DT <sub>05</sub>	dose tumorigène <sub>05</sub> ; dose qui entraîne une augmentation de 5 % de l'incidence des tumeurs par rapport au niveau de fond
DTI <sub>05</sub>	limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la DT <sub>05</sub>
EPA	Environmental Protection Agency
F <sub>air-eau</sub>	concentration air-eau de NDMA
G	guanine
K <sub>aw</sub>	constante de la loi de Henry
K <sub>oe</sub>	coefficent de partage <i>n</i> -octanol/eau
K <sub>p</sub>	coefficent de perméabilité cutanée
LCI	limite inférieure de l'intervalle de confiance
Leq	litre équivalent
LOEC	concentration minimale avec effet observé
MCPA	acide (4-chloro-2-méthylphénoxy) acétique
MON	matières organiques naturelles
NDMA	<i>N</i> -nitrosodiméthylamine
NSF	NSF International
OI	osmose inverse
OMS	Organisation mondiale de la Santé
p.c.	poids corporel
POA	procédé d'oxydation avancé
ppm	partie par million
S9	homogénat de foie obtenu par centrifugation à 9 000 g
T	thymine
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultraviolet