

Évaluation préalable pour le Défi concernant le

Bromate de potassium

**Numéro de registre du Chemical Abstracts Service
7758-01-2**

**Environnement Canada
Santé Canada**

Septembre 2010

Sommaire

En application de l'article 74 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) [LCPE (1999)], les ministres de l'Environnement et de la Santé ont effectué une évaluation préalable du bromate de potassium, dont le numéro de registre du Chemical Abstracts Service est 7758-01-2. Une priorité élevée a été accordée à la prise de mesures à l'égard du bromate de potassium durant la catégorisation visant les substances de la Liste intérieure dans le cadre du Défi. On a déterminé que le bromate de potassium est une substance hautement prioritaire, parce qu'on estime qu'il présente un risque d'exposition intermédiaire pour les particuliers au Canada et que d'autres organismes l'ont classé en fonction de sa cancérogénicité. Cette substance répond aux critères environnementaux de la catégorisation relatifs à la persistance et la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques, mais non à ceux applicables au potentiel de bioaccumulation.

Selon les renseignements transmis en réponse à une enquête réalisée en application de l'article 71 de la LCPE (1999), une quantité de bromate de potassium inférieure à 1 000 kg a été importée au Canada en 2006. Aucune entreprise canadienne n'a déclaré fabriquer du bromate de potassium en 2006, substance qui n'a pas non plus été rejetée dans l'environnement cette même année. Au Canada, le bromate de potassium est utilisé dans des applications principalement industrielles et non destinées à la consommation.

D'après les renseignements disponibles issus de diverses sources et les résultats de l'enquête susmentionnée, l'exposition de la population générale au bromate de potassium dans les milieux naturels (par exemple l'eau potable) et dans les produits de consommation est considérée comme étant négligeable.

Comme le bromate de potassium a été classé par des organismes de réglementation internationaux sur la base de sa cancérogénicité, la présente évaluation préalable porte principalement sur cette capacité de la substance. Les tumeurs au rein, les mésothéliomes (des testicules et du péritoine) et les tumeurs à la thyroïde ont tous été observés après l'administration de bromate de potassium dans l'eau potable. Aucune donnée ne laisse supposer le pouvoir cancérogène du bromate de potassium par inhalation ou par voie cutanée. Les données issues d'une vaste gamme d'études de génotoxicité laissent entendre que le bromate de potassium est génotoxique *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'induction des tumeurs n'ait pas été complètement élucidé, on ne peut exclure la possibilité que, compte tenu de sa génotoxicité, le bromate de potassium provoque des tumeurs par un mode d'action impliquant une interaction directe avec le matériel génétique.

L'exposition au bromate de potassium a également été associée à divers effets non cancérogènes chez les animaux de laboratoire. Parmi eux, l'on peut citer des effets sur le système reproducteur et le système immunitaire, ainsi que des effets non néoplasiques dans les reins, la thyroïde, les testicules et l'hypophyse. Étant donné que l'exposition au bromate de potassium devrait être négligeable et que les effets non cancérogènes les plus importants sont apparus à une dose où des lésions préneoplasiques et des tumeurs ont également été observées, les marges d'exposition n'ont pas été calculées pour les effets non cancérogènes.

Compte tenu du pouvoir cancérogène du bromate de potassium, pour lequel il pourrait exister une probabilité d'effets nocifs quel que soit le niveau d'exposition, le bromate de potassium

est une substance qui peut pénétrer dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Selon les renseignements disponibles (quantité commercialisée relativement faible, toxicité modérée en milieu aquatique), le bromate de potassium ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ni à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie. De plus, le bromate de potassium répond aux critères de la persistance dans l'eau, mais il ne répond pas à ceux de la bioaccumulation prévus dans le Règlement sur la persistance et la bioaccumulation.

Des activités de recherche et de surveillance viendront, s'il y a lieu, appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable et, le cas échéant, l'efficacité des mesures de contrôle possibles définies à l'étape de la gestion des risques.

D'après les renseignements disponibles, il est conclu que le bromate de potassium répond à au moins un des critères de l'article 64 de la LCPE (1999).

Introduction

La *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [LCPE (1999)] (Canada, 1999) exige que les ministres de l'Environnement et de la Santé procèdent à une évaluation préalable des substances qui répondent aux critères de la catégorisation énoncés dans la *Loi*, afin de déterminer si elles présentent ou sont susceptibles de présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine.

En se fondant sur l'information obtenue dans le cadre de la catégorisation, les ministres ont jugé qu'une attention hautement prioritaire devait être accordée à un certain nombre de substances, à savoir :

- celles qui répondent à tous les critères environnementaux de la catégorisation, notamment la persistance (P), le potentiel de bioaccumulation (B) et la toxicité intrinsèque pour les organismes aquatiques (Ti), et que l'on croit être commercialisées au Canada;
- celles qui répondent aux critères de la catégorisation pour le plus fort risque d'exposition (PFRE) ou qui présentent un risque d'exposition intermédiaire (REI) et qui ont été jugées particulièrement dangereuses pour la santé humaine, compte tenu des classifications qui ont été établies par d'autres organismes nationaux ou internationaux concernant leur cancérogénicité, leur génotoxicité ou leur toxicité pour le développement ou la reproduction.

Le 9 décembre 2006, les ministres ont donc publié un avis d'intention dans la Partie I de la *Gazette du Canada* (Canada, 2006), dans lequel ils priaient l'industrie et les autres parties intéressées de fournir, selon un calendrier déterminé, des renseignements précis qui pourraient servir à étayer l'évaluation des risques, ainsi qu'à élaborer et à évaluer les meilleures pratiques de gestion des risques et de bonne gestion des produits pour ces substances jugées hautement prioritaires.

On a jugé que le bromate de potassium est une substance dont l'évaluation des risques pour la santé humaine est hautement prioritaire, car on considère qu'elle présente un REI et elle a été classée par d'autres organismes en fonction de sa cancérogénicité. Le volet du Défi portant sur cette substance a été publié dans la *Gazette du Canada* le 14 mars 2009 (Canada, 2009). En même temps a été publié le profil de la substance, qui présentait l'information technique (obtenue avant décembre 2005) sur laquelle a reposé sa catégorisation. De nouveaux renseignements sur la substance ont été reçus en réponse au Défi.

Même si une priorité élevée a été donnée à l'évaluation du risque que comporte le bromate de potassium pour la santé humaine, il satisfaisait aussi aux critères de la catégorisation écologique pour la persistance et la toxicité. Par conséquent, la présente évaluation porte sur les renseignements pertinents à la santé humaine de même qu'à l'environnement.

Les évaluations préalables effectuées aux termes de la LCPE (1999) mettent l'accent sur les renseignements jugés essentiels pour déterminer si une substance répond aux critères au sens de l'article 64 de ladite *Loi*. Les évaluations préalables visent à examiner les renseignements scientifiques et à tirer des conclusions fondées sur la méthode du poids de la preuve et le principe de prudence¹.

L'évaluation préalable finale prend en considération les renseignements sur les propriétés des substances, les dangers, les utilisations et l'exposition, y compris ceux fournis dans le cadre du Défi. Les données pertinentes pour l'évaluation préalable de cette substance sont tirées de publications originales, des rapports de synthèse et d'évaluation, des rapports de recherche de parties intéressées et d'autres documents consultés au cours de recherches documentaires menées récemment, jusqu'en octobre 2009 (sections du document concernant l'exposition et les effets sur la santé humaine), et jusqu'en novembre 2009 (sections sur l'environnement). Les études les plus importantes ont fait l'objet d'une évaluation critique. Il est possible que les résultats de modélisation aient servi à formuler des conclusions. L'évaluation des risques pour la santé humaine suppose la prise en compte des données utiles à l'évaluation de l'exposition (non professionnelle) de la population dans son ensemble et de l'information sur les dangers et les risques pour la santé (principalement d'après les évaluations s'appuyant sur la méthode du poids de la preuve effectuées par d'autres organismes, lesquelles qui ont servi à déterminer le caractère prioritaire de la substance). Les décisions concernant la santé humaine reposent sur la nature de l'effet critique retenu ou sur la marge entre les valeurs prudentes de concentration donnant lieu à des effets et les estimations de l'exposition, en tenant compte de la confiance accordée au caractère exhaustif des bases de données sur l'exposition et les effets, et ce, dans le contexte d'une évaluation préalable. L'évaluation préalable finale ne constitue pas un examen exhaustif ou critique de toutes les données disponibles. Il s'agit plutôt d'un sommaire des renseignements essentiels qui appuient la conclusion proposée.

La présente évaluation préalable finale a été préparée par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada et d'Environnement Canada et elle intègre les résultats d'autres programmes exécutés par ces ministères. Les parties de la présente évaluation préalable qui portent sur la santé humaine et l'écologie ont fait l'objet d'une étude consignée par des pairs ou d'une consultation de ces derniers. Les commentaires sur les parties techniques pertinentes à la santé humaine viennent de d'experts scientifiques désignés et dirigés par la Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA), notamment M. Bernard Gadagbui (Ph. D.) (TERA), M^{me} Pam Williams, (Ph. D.) (E. Risk Sciences) et M. Harlee Strauss (Ph. D.) (Strauss Associates). Par ailleurs, cette évaluation finale a fait l'objet d'une

¹ La détermination de la conformité à l'un ou plusieurs des critères énoncés à l'article 64 est basée sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés aux expositions dans l'environnement en général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, les expositions par l'air ambiant et intérieur, l'eau potable, les produits alimentaires et l'utilisation de produits de consommation. Une conclusion établie en vertu de la LCPE 1999 sur les substances des lots 1 à 12 du Défi, énumérées dans le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC), n'est pas pertinente à une évaluation, qu'elle n'empêche pas non plus, par rapport aux critères de risque définis dans le *Règlement sur les produits contrôlés*, qui fait partie d'un cadre réglementaire pour le Système d'information sur les matières dangereuses au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés au travail.

période de commentaires du public de 60 jours. Même si les commentaires externes ont été pris en compte, Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable des risques. Santé Canada et Environnement Canada assument la responsabilité du contenu final et des résultats de l'évaluation préalable.

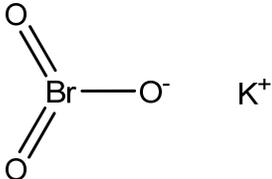
Les principales données et considérations sur lesquelles repose la présente évaluation finale sont résumées ci-après.

Identité de la substance

Nom de la substance

Aux fins du présent document, la substance est appelée bromate de potassium. L'information concernant l'identité du bromate de potassium est résumée dans le tableau 1

Tableau 1. Identité de la substance

Numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS)	7758-01-2
Nom dans la LIS	Bromate de potassium
Noms relevés dans les National Chemical Inventories (NCI)¹	<i>Bromate de potassium, sel de potassium (1:1) (TSCA)</i> <i>Bromate de potassium, sel de potassium (AICS, SWISS, PICCS, ASIA-PAC, NZIoC)</i> <i>bromate de potassium (EINECS, ENCS, ECL, PICCS)</i>
Autres noms	<i>UN 1484; UN 1484 (DOT)</i>
Groupe chimique (groupe de la LIS)	produits chimiques inorganiques
Principale classe chimique ou utilisation	sels inorganiques
Principale sous-classe chimique	sels à teneur en bromate
Formule chimique	KBrO ₃
Structure chimique	
[SMILES²]	n.d. ³
Masse moléculaire	167 g/mol

¹ National Chemical Inventories (NCI), 2007 : AICS (inventaire des substances chimiques de l'Australie); ASIA-PAC (listes des substances de l'Asie-Pacifique); DOT (U.S. Department of Transport); ECL (liste des substances chimiques existantes de la Corée); EINECS (Inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes); ENCS (inventaire des substances chimiques existantes et nouvelles du Japon); NZIoC (inventaire des substances chimiques de la Nouvelle-Zélande); PICCS (inventaire des produits et substances chimiques des Philippines); SWISS (liste des toxiques 1 et inventaire des nouvelles substances notifiées de la Suisse); TSCA (inventaire des substances chimiques visées par la Toxic Substances Control Act des États-Unis).

² Simplified Molecular Line Input Entry System

³ Non disponible

Propriétés physiques et chimiques

Le tableau 2 présente les propriétés physiques et chimiques (valeurs expérimentales et calculées) du bromate de potassium qui se rapportent à son devenir dans l'environnement. Les résultats du modèle basé sur les relations quantitatives structure-activité (RQSA) ne sont pas générés pour la plupart des composés inorganiques, y compris la présente substance, car les composés inorganiques ne s'appliquent pas à la plupart des domaines d'application des RQSA, et leurs structures ne sont pas compatibles avec les méthodes d'estimation de ces modèles. Le tableau 2 ne comprend donc aucune estimation basée sur les RQSA et la séquence SMILES de la substance n'est pas déclarée. Toutes les valeurs numériques du tableau 2 ont été obtenues de sources reconnues et crédibles à l'échelle internationale (comme des manuels de chimie, des bases de données révisées par des pairs).

Tableau 2. Propriétés physiques et chimiques du bromate de potassium

Propriété	Type	Valeur ¹	Température (°C)	Référence
Point de fusion (°C)	Expérimental	350		Clayton et Clayton, 1993-1994
Point d'ébullition (°C)	Expérimental	370 (dissolution)		Budavari, 1996
Masse volumique (kg/m ³)	Expérimental	3 340 (3,34 g/cm ³)	Non indiqué	Clayton et Clayton, 1993-1994
Pression de vapeur (Pa)	Jugement professionnel	négligeable	--	Neely et Blau, 1985
Constante de la loi de Henry (Pa·m ³ /mol)	Jugement professionnel	négligeable	--	--
Log K _{oe} (coefficient de partage octanol-eau) (sans dimension)	--	s.o.		--
Log K _{co} (coefficient de partage carbone organique/eau) (sans dimension)	--	s.o.		--

Propriété	Type	Valeur ¹	Température (°C)	Référence
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Expérimental	1,33×10 ⁵	20	Lide, 1997-1998
	Expérimental	6,9×10 ⁴ (6,9g/100 g)	20	HSDB, 1983-
		7,53×10 ⁴ (7,53 g/100 g)	25	
		3,1×10 ⁴ (3,1 g/100 g)	0	
pK _a (constante de dissociation) (sans dimension)	--	s.o.	--	--

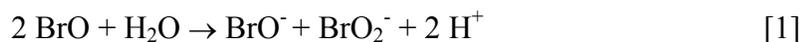
Abréviations : K_{oc}, coefficient de partage carbone organique-eau; K_{ow}, coefficient de partage octanol-eau.

¹ Les valeurs entre parenthèses représentent les valeurs originales signalées par les auteurs ou estimées à l'aide des modèles.

Sources

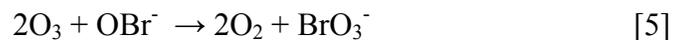
Aucune source naturelle de bromate de potassium n'a été décelée.

En outre, la partie bromate Brom(BrO₃⁻) n'existe pas à l'état naturel dans les eaux de surface (Butler *et al.*, 2005a). Cependant il existe certaines preuves de la formation naturelle du bromate dans certains milieux environnementaux. Hara *et al.* (2002), par exemple, ont détecté des ions dans des matières particulaires riches en brome (embruns de sel de mer) dans l'air arctique et loin de sources anthropiques de bromate. Hara *et al.* (2002) ont proposé que le bromate est naturellement obtenu par synthèse par le biais d'une voie de production gazeuse impliquant des précurseurs oxybromés et de l'ozone selon les réactions suivantes :



De plus, la partie bromate peut se former dans l'eau potable qui a été traitée à l'ozone ou à l'hypochlorite de sodium à des fins de désinfection (CIRC, 1999; USEPA, 2002; Santé Canada, 1999; OMS, 2005; Weinberg, 2003). Elle survient par l'oxydation du bromure présent dans les eaux brutes en bromate, après un traitement à l'ozone (voir l'équation 3-5, Bonacquisti, 2006; Krasner *et al.*, 1993a, b; Bonacquisti 2006). Le bromate peut être présent dans l'eau potable traitée à l'hypochlorite de sodium. En effet, des ions bromates peuvent se retrouver dans l'hypochlorite de sodium au moment de sa fabrication ou en raison des

conditions dans lesquelles il est transporté ou entreposé (Asami *et al.*, 2009, Water Research Foundation, 2009).



La formation de l'ion bromate dépend de l'oxydation du bromure présent dans certaines sources d'eau lors du traitement par ozone (une méthode relativement peu commune). De plus, la contamination au bromate des stocks de solution hypochlorite varie selon la source de matière première en substance hypochlorite (Weinberg *et al.*, 2003).

D'après des renseignements fournis à l'article 71 de la LCPE (1999), moins de 1 000 kg de bromate de potassium ont été importés au Canada en 2006; et aucune fabrication ou utilisation de bromate de potassium n'a été déclarée en 2006 (Environnement Canada, 2009a).

Utilisations

Deux des trois utilisations de bromate de potassium déclarées en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) étaient confidentielles, cependant ces utilisations avaient des applications principalement industrielles et commerciales (Environnement Canada, 2009a). Nous en discutons dans la présente ébauche.

Le bromate de potassium était auparavant un additif alimentaire autorisé au Canada, mais il a été rayé de la liste en 1994 et son usage n'est donc plus autorisé comme additif alimentaire dans les aliments vendus au Canada (communication personnelle de 2009 et de 2010 de la Direction des aliments de Santé Canada, source non citée). Il est toutefois présent en tant qu'impureté comme agent technologique dans les emballages alimentaires papier (communication personnelle de 2009 de la Direction des aliments de Santé Canada, source non citée).

Une entreprise a déclaré utiliser le bromate de potassium comme oxydant dans la mouture de farine; mais elle a aussi déclaré que tout le produit fini était expédié aux États-Unis (Environnement Canada, 2009a). Le Code of Federal Regulations des États-Unis autorise l'utilisation de bromate de potassium dans les différentes farines (US FDA, 2009ab) et dans le maltage d'orge (USFDA, 2009c).

Le bromate de potassium n'est pas inscrit dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP), ni dans la base de données sur les ingrédients non médicinaux de la Direction des produits thérapeutiques, ni dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) en tant qu'ingrédient médicinal ou non médicinal. Il n'est pas non plus utilisé dans les médicaments vétérinaires (BDPP 2010, BDIPSN 2010, BDPSNH 2010, communication personnelle de 2009 de la Direction des produits

thérapeutiques, de la Direction des produits de santé naturels et de la Direction des médicaments vétérinaires de Santé Canada, source non citée).

Le bromate de potassium a été utilisé comme réactif oxydant dans les laboratoires et dans les teintures pour textiles (teintures au soufre). L'industrie des cosmétiques l'a également utilisé comme oxydant ou neutralisant dans les solutions neutralisantes à permanentes (HSDB, 1998; OMS, 2005; CIRC, 1999).

Rejets dans l'environnement

Aucun rejet de bromate de potassium dans l'environnement n'a été déclaré en 2006 en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) (Environnement Canada, 2009a). Les rejets environnementaux déclarés en vertu de l'inventaire national des rejets de polluants (INRP) indiquait que 21 kg de bromate de potassium avaient été rejetés dans l'air en 2007; cependant aucun rejet environnemental n'a été déclaré entre 1994 et 2006 et en 2008. En outre, rien n'indique que la substance a été rejetée dans l'eau (INRP 2009). En plus des rejets environnementaux, l'information fournie en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) a révélé que moins de 10 kg de bromate de potassium avaient été transférés à des installations de gestion des déchets hors site (Environnement Canada, 2009a).

En 2006, l'inventaire des rejets toxiques des États-Unis (Toxics Release Inventory) a déclaré qu'un total de 257 et 891 livres de bromate de potassium ont été rejetés dans l'air et dans des sites d'élimination hors site respectivement. De plus, entre 1995 et 2005, entre 5 et 1255 livres de bromate de potassium ont été rejetées principalement dans l'air, le reste étant rejeté dans des sites d'enfouissement des déchets (TRI, 2009).

Devenir dans l'environnement

On peut présumer que la pression de vapeur du bromate de potassium est négligeable et l'on ne s'attend donc pas à ce qu'il se répartisse dans l'air (Neely et Blau, 1985). Cependant, le bromate peut être associé aux aérosols (Hara *et al.*, 2002). Comme de nombreux sels inorganiques, le bromate de potassium est très soluble dans l'eau et se dissocie rapidement (liaisons principalement ioniques) pour former l'ion bromate, ce qui est intéressant sur l'aspect écologique de la présente évaluation. Comme bon nombre d'ions inorganiques trouvés principalement sous forme anionique dans l'eau (Garrett, 2004), on s'attend à ce que l'oxyanion de bromate ait une grande mobilité géochimique dans les eaux oxygènes (c.-à-d. pH entre 5 et 9; potentiel d'oxydoréduction $[E_h]$ entre 0,5 et 1 V). En conséquence de ce comportement, on prévoit que les chercheurs ne se précipiteront pas pour étudier la spéciation et la biodisponibilité du bromate en solution. Par exemple, aucune étude n'a été trouvée sur les interactions entre le bromate et la matière organique colloïdale. Cependant, les constantes disponibles de stabilité thermodynamique pour les complexes des ligands inorganiques du bromate liassent croire que cet anion serait un complexe faible dans les eaux naturelles (Smith et Martell, 2004). Le Windermere Humic Aqueous Model (WHAM, 2001; Tipping, 2002), a été utilisé pour modéliser la spéciation chimique du bromate dans 10 % d'eau du Lac Ontario (diluée à l'eau déionisée) pour représenter une eau de surface

canadienne très diluée. On a découvert que la complexation inorganique de cet ion est négligeable ($\ll 1\%$). L'annexe 1 fournit la description du type d'eau ainsi que les détails de la modélisation avec WHAM VI. On prévoit que l'eau de mer et des eaux davantage minéralisées affaiblissent le bromate en raison de la tendance des constantes de stabilité chimique à diminuer avec les augmentations de force ionique (Smith et Martell, 2004).

En tenant compte de sa mobilité dans l'eau, on s'attend à ce que relativement peu de bromate soit partagé dans les sédiments et le sol. Les ions de bromate trouvés dans les sédiments et le sol sont supposés être mobiles dans ces milieux. Par exemple, Butler *et al.* (2005a) ont recensé un cas au Royaume-Uni de contamination des eaux souterraines par le bromate, dans un aquifère de craie longeant un déversement industriel, ce qui indique que le bromate peut, dans certaines circonstances, s'infiltrer dans les eaux souterraines par le sol.

La réduction du bromate naturel peut se produire dans l'eau présentant de faibles concentrations d'oxygène, selon la réaction suivante :



Butler *et al.* (2005a) indiquaient que le taux de réduction peut être lent selon des études sur ces processus effectués en laboratoire.

Persistence et potentiel de bioaccumulation

Persistence dans l'environnement

Butler *et al.* (2005a) indiquaient que le bromate est persistant dans l'eau, même si cet ion est thermodynamiquement instable (voir Takeno, 2005) et sujet à une réduction biologique lente dans des conditions naturelles. En solution aqueuse, le bromate est hautement stable à température ambiante, il ne se volatilise pas et n'est pas éliminé à ébullition (Butler *et al.*, 2005a). De plus, Grguric *et al.* (1994) ont observé que les concentrations de l'ion dans un échantillon d'eau salée laissé à l'obscurité totale ne montraient aucun changement significatif sur le plan statistique ($\pm 2\%$) sur une période de plus de deux ans.

Plusieurs études ont démontré que le bromate peut être réduit en bromure dans le sol à l'aide de communautés microbiennes enrichies et d'une source de carbone appropriée (Butler *et al.*, 2005b; Rodgers, 1980). De plus, Rodgers (1980) a observé une conversion de 60 % à près de 100 % du BrO_3^- en Br^- , après une incubation de 14 jours, à 25 °C, des sols aérobie et anaérobie modifiés et non modifiés avec du glucose. Ces résultats laissent entendre que l'atténuation naturelle du bromate dans le sol est possible.

Une dégradation anaérobie du bromate dans les sédiments à une profondeur à laquelle des conditions anoxyques persistent est théoriquement possible (voir l'équation 6 ci-dessus), mais aucune donnée n'a été recensée quant au taux de réduction du bromate dans les sédiments. Toutefois, la présence de bromate dans les sédiments profonds ne devrait pas présenter un

potentiel d'exposition élevé pour la majorité des organismes aquatiques, ni de préoccupation pour l'environnement.

D'après les sources de données fournies par la documentation décrite ci-dessus, le bromate de potassium respecte le critère de persistance dans l'eau (demi-vie dans l'eau supérieure ou égale à 182 jours) mais ne respecte pas le critère relatif à l'air, au sol ou aux sédiments (demi-vie dans l'air supérieure ou égale à 2 jours, demi-vie dans le sol supérieure ou égale à 182 jours et demi-vie dans les sédiments supérieure ou égale 365 jours) tel qu'il est établi dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* de la LCPE (1999) (Canada, 2000).

Potentiel de bioaccumulation

Aucune étude n'a été recensée concernant le potentiel de bioaccumulation (facteur de bioconcentration [FBC], facteur de bioamplification [FBA]) du bromate dans les plantes et les animaux. Toutefois, des études toxicocinétiques menées en laboratoire laissent croire que les composés contenant du sulfhydryle comme le glutathione (GSH) contribuent à la réduction du bromate en bromure dans les tissus corporels des mammifères. Le bromure (ainsi que le bromate résiduel) est excrété par la suite par l'urine et les matières fécales (Kurokawa *et al.*, 1990; IPCS, 2000; USEPA, 2001a). Puisque le GSH fait aussi partie du mécanisme de défense cellulaire des animaux aquatiques (Di Giulio *et al.*, 1995), on anticipe que la voie physiologique décrite pour les mammifères fonctionne aussi pour les animaux aquatiques. Cette voie du GSH devrait généralement résulter en une faible accumulation nette de bromate et de son métabolite, le Br⁻, dans les tissus animaux. Cette conclusion est conforme à celle de Hutchinson *et al.* (1997) qui en sont venus à la conclusion qu'il est peu probable que le bromate ait le potentiel de s'accumuler de manière importante dans les espèces aquatiques. On note que l'élément brome n'a aucune fonction essentielle connue à ce jour dans les animaux et les plantes (Markert, 1994) et que l'ion bromure a un potentiel faible à moyen de toxicité aquatique, avec des CL₅₀ à court terme supérieures à 30 mg/L (PAN Pesticide Database c2000-2010).

En tenant compte de l'information publiée et des preuves expérimentales du potentiel métabolique, le bromate de potassium ne respecte pas le critère de bioaccumulation (FBA et FBC ≥ 5 000), tel qu'il est établi dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement

La démarche suivie dans cette évaluation consistait à examiner les renseignements scientifiques disponibles et à tirer des conclusions en appliquant la méthode du poids de la preuve et en tenant compte du principe de prudence requis par la LCPE (1999). Les éléments de preuve pris en compte comprenaient les résultats d'un calcul du quotient de risque prudent ainsi que des renseignements sur la persistance, la bioaccumulation, la toxicité, les sources et le devenir de la substance dans l'environnement.

Puisque le bromate de potassium est supposé se rejeter principalement dans les systèmes d'eau douce (voir la section sur les rejets dans l'environnement), les organismes d'eau douce sensibles sont considérés comme les paramètres critiques. Compte tenu de sa persistance dans l'eau, ses effets chroniques étaient particulièrement intéressants.

Les données écotoxicologiques sur la toxicité du bromate dans le biote aquatique sont disponibles pour un éventail d'organismes aquatiques, y compris les algues d'eau douce, les invertébrés, les poissons, les crustacés et les bivalves estuariens et marins. Hutchinson *et al.* (1997) ont résumé les résultats de sept études qui indiquent que les concentrations efficaces (létales) moyennes (valeurs de la $CE(L)_{50}$) étendues sur 4 ordres de grandeur. la plus basse valeur ayant été obtenir d'une huître (*Crassostrea gigas*), une CE_{50} de 48 heures sur le développement embryonnaire de 0,05 0,1 mg/L de bromate. Cette dernière valeur était nettement plus basse que les valeurs de la $CE(L)_{50}$ obtenues avec les autres espèces, qui variaient entre 31 et 100 mg/L de bromate. En vue de reproduire les constatations de l'étude sur l'huître, Hutchinson *et al.* (1997) ont répété deux fois le test de développement embryonnaire selon un protocole similaire, mais ils ont été incapables de reproduire les résultats. Ils ont plutôt obtenu une CE_{50} de 24 heures de 170 mg de bromate pour ce paramètre. Comme le test n'a pu être reproduit, on a tenu compte des résultats suivants les plus sensibles.

Puisque le bromate de potassium est supposé se rejeter principalement dans les systèmes d'eau douce (voir la section sur les rejets dans l'environnement), les effets sur les organismes d'eau douce sensibles sont considérés comme les paramètres critiques. L'Institut national de recherche sur les eaux (INRE) d'Environnement Canada à Burlington, en Ontario, a effectué une série de tests sur la toxicité aigüe d'éléments métalliques et non métalliques à l'aide de la *Hyalella azteca* (Environnement Canada, 2007). L'objectif de cette expérience était de comparer la toxicité relative d'un certain nombre d'ions métalliques dans l'hypothèse de la pire éventualité concernant les propriétés chimiques de l'eau représentant les eaux diluées du Bouclier canadien (10 % de l'eau du lac Ontario avec une force ionique faible et une faible concentration de carbone organique dissous). L'exposition a duré 7 jours et la température a été maintenue entre 24 °C et 25 °C. Une CL_{50} de 7 jours de 1,093 mg/L a été estimée pour le bromate d'après les concentrations nominales. Puisque le bromate est stable dans l'eau, les concentrations nominales peuvent être considérées comme une bonne estimation de la concentration d'exposition. Il a été déterminé que cette étude était très fiable (voir le résumé du sommaire de rigueur à l'annexe 2). Elle a donc été considérée comme une source de données clé.

Ces données sur la toxicité indiquent que le bromate de potassium a généralement un potentiel de toxicité faible à modéré pour les organismes aquatiques. Il peut toutefois être extrêmement dangereux pour certains organismes sensibles (par exemple la *Hyalella azteca*).

En raison des demandes de confidentialité, la quantité utilisée aux sites précis ne peut être révélée (Environnement Canada, 2009a). Par conséquent, on suppose que la limite supérieure des quantité de bromate de potassium importées au Canada, soit 1 000 kg ou 770 kg de l'entité préoccupante d'ion bromate, est entièrement utilisée dans un site industriel. On a utilisé un scénario générique pour estimer une concentration prudente d'ions bromate

résultant de ce rejet industriel de 770 kg d'ions bromate en utilisant l'outil d'exposition générique industriel - milieu aquatique (Industrial Generic Exposure Tool - Aquatic, ou IGETA) d'Environnement Canada, 2209b). Le scénario prévoyait que seulement 5 % de la masse de bromate est perdue dans les eaux usées, qu'il n'y a pas d'élimination dans les usines d'épuration des eaux usées, et que l'effluent est rejeté dans une petite rivière ayant un débit de 0,36 m³/s. La valeur de concentration environnementale estimée (CEE) obtenue était de $4,5 \times 10^{-3}$ mg/L (Environnement Canada, 2009c)..

Une concentration estimée sans effet (CESE) a été dérivée de la valeur de la toxicité la plus faible recensée pour un organisme d'eau douce - une CL₅₀ aigüe pour la *Hyalella azteca* de 1,093 mg/L. Cette valeur a été sélectionnée comme valeur critique de la toxicité, et a été divisée par un facteur d'évaluation de 100 tenir compte de certaines incertitudes liées à l'extrapolation de la valeur de la CL₅₀ constatée en laboratoire à une valeur chronique sans effet sur le terrain pour les variabilités interspécifique et intraspécifique. On obtient une valeur prudente pour la CESE de 0,011 mg/L.

Le quotient de risque très prudent (CEE/CESE) de $4,1 \times 10^{-2}$ en résultant indique qu'il est peu probable que les concentrations d'exposition soient suffisamment élevées pour être nocives pour les organismes aquatiques. Il est considéré peu probable que des organismes d'autres sites ou d'autres milieux y soient exposés significativement. Le sol et les sédiments ne seraient pas des milieux d'exposition importants selon les utilisations et les rejets, et le comportement de répartition prévu du bromate.

Il est donc peu probable que le bromate de potassium cause des effets écologiques nocifs au Canada.

Cette conclusion a été tirée malgré les hypothèses prudentes énoncées en réponse aux incertitudes rencontrées dans l'évaluation. Une incertitude clé est liée au manque de données empiriques sur les concentrations environnementales au Canada, lequel a été traité en prédisant des concentrations prudentes dans l'eau à l'aide d'un scénario d'exposition industrielle. Il y a également une incertitude associée à la CESE, mais une quantité équitable de données empiriques est disponible (incluant les algues, les invertébrés et les poissons), et la valeur de CL₅₀ pour la *Hyalella*, la valeur de toxicité chronique sélectionnée, est environ 30 fois plus basse que la valeur de toxicité aigüe inférieure la plus proche recensée par Hutchinson *et al.* (1997). Cette incertitude a donc été réglée en divisant la valeur critique de la toxicité (VTC) par un facteur d'évaluation de 100 afin de tenir compte des incertitudes liées aux variabilités interspécifique et intraspécifique et à l'extrapolation de CL₅₀ constatée en laboratoire à une valeur chronique sans effet sur le terrain.

Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine au Canada

Évaluation de l'exposition

Milieus naturels et alimentation

Les concentrations environnementales de bromate de potassium et l'ion bromate ont une portée limitée puisque aucune donnée empirique quant à leur présence dans l'air ou le sol ne sont disponibles. En tant que sel ayant un point de fusion relativement élevé ainsi qu'une volatilité négligeable, on s'attend à ce que l'exposition dans l'air au bromate de potassium sera négligeable. De plus, en conséquence de ses fortes capacités d'oxydation, le bromate de potassium sera réduit en bromure s'il est rejeté dans le sol (Butler *et al.*, 2005a; OMS, 2005). Les estimations d'absorption de ces deux sources n'ont donc pas été calculées. Enfin, en tant que sel pouvant se dissoudre dans l'eau (solubilité dans l'eau $1,33 \times 10^5$ mg/L), le bromate de potassium se dissociera immédiatement pour prendre la forme des ions de ses éléments s'il est rejeté dans l'eau.

Tel qu'il est indiqué dans la section sur les sources, l'ion bromate peut être présent dans l'eau potable traitée aux agents de désinfection. Toutefois, la source de ce bromate est du bromure naturellement présent et non du bromate de potassium (voir les équations 3 à 5 de la section Sources). Les Recommandations pour la qualité de l'eau potable du Canada de Santé Canada fixent la concentration maximale acceptable à 10 µg/L pour le bromate dans l'eau potable (Santé Canada, 1998), bien que le bromate ait été détecté au-dessus de cette limite dans les bouteilles d'eau potable (Dabeka *et al.*, 2002). Puisque le bromate n'est pas naturellement présent dans l'eau (Butler *et al.*, 2005a), sa présence dans les eaux non traitées viendrait probablement des rejets environnementaux de sels de bromate. La présence de bromate, provenant présumément des rejets industriels, a été recensée dans 4 échantillons de rivière sur 36 aux Pays-Bas (plage : 4 – 8 µg/L, Versteegh *et al.*, 1993) et dans des eaux souterraines contaminées par une usine de produits chimiques au Royaume-Uni (> 2 mg/L, Butler *et al.*, 2005).

Tel qu'il est mentionné dans la section sur les rejets dans l'environnement, de petites quantités de bromate de potassium sont rejetées dans l'environnement au Canada (Environnement Canada, 2009a; INRP, 2009). De plus, les données de l'Inventaire des rejets toxiques indiquent que cette substance est aussi rejetée en petites quantités aux États-Unis (TRI, 2009).

Les estimations d'absorption quotidienne dans l'eau potable ont été calculées selon la concentration acceptable maximale de Santé Canada (10 µg/L) pour le bromate. L'absorption quotidienne maximale pour tous les groupes d'âge incluant les nourrissons est estimée à moins de 0,0011 mg/kg/jour.

Depuis 1994, le bromate de potassium n'est plus autorisé comme additif alimentaire dans les aliments vendus au Canada (communication personnelle de 2009 et de 2010 de la Direction des aliments de Santé Canada, source non citée). Une entreprise a déclaré utiliser le bromate de potassium comme oxydant dans la mouture de farine; mais elle a aussi déclaré que tout le

produit fini était expédié aux États-Unis (Environnement Canada, 2009a). De plus, sa présence possible dans les matériaux d'emballage alimentaire ne sera pas une source d'exposition, puisque l'emballage est enduit de plastique ou de cire et il n'y a donc aucun contact avec les aliments (communication personnelle de 2009 de la Direction des aliments de Santé Canada, source non citée). En tenant compte des indications ci-dessus, l'exposition potentielle par les aliments est négligeable et l'absorption par cette source n'a pas été calculée.

À la lumière de ses propriétés physiques et chimiques, des petites quantités rejetées dans l'environnement et du retrait de la liste du bromate de potassium comme additif alimentaire, l'exposition humaine au bromate de potassium par les milieux environnementaux et les aliments est négligeable.

Produits de consommation

Deux des trois utilisations du bromate de potassium recensées en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) sont confidentielles. Cependant, les utilisations déclarées de ces produits sont principalement industrielles et commerciales.

Le bromate de potassium a été utilisé comme oxydant ou neutralisant dans les solutions neutralisantes à permanentes, et il fait actuellement partie de la Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques (Santé Canada, 2007). Aucune entreprise n'a déclaré avoir fabriqué ou importé au Canada du bromate de potassium dans ces produits en vertu de l'article 71 de la LCPE (1999) (Environnement Canada, 2009a). Aucune utilisation de bromate de potassium dans les produits d'hygiène personnelle n'a été déclarée dans le Système de déclaration des cosmétiques de Santé Canada (SDC, 2009). De plus, le bromate de potassium n'a pas été identifié comme ingrédient des produits listés dans la Household Products Database (HPD, 2005).

D'après des données provenant de différentes sources, on croit fermement que les risques d'exposition au bromate de potassium par l'utilisation des produits de consommation est négligeable.

La confiance à l'égard de la caractérisation de l'exposition au milieu environnemental et aux produits alimentaires et de consommation est jugée modérée. Il existe une incertitude à l'égard des concentrations en bromate de potassium dans les milieux environnementaux, car les renseignements disponibles restent limités. Cependant, d'après les modèles d'utilisation et les quantités limitées de rejets, l'exposition au bromate de potassium par les milieux environnementaux et les aliments serait présumées être négligeable.

Évaluation des effets sur la santé

L'annexe 3 présente un aperçu de la base de données toxicologiques pour le bromate de potassium. Puisque les effets toxicologiques sont principalement ressentis par l'intermédiaire de l'ion bromate, cette évaluation intégrera les données sur les deux principaux sels de bromate (bromate de potassium et bromate de sodium).

À partir des recherches effectuées sur des animaux de laboratoire, le bromate de potassium a été classifié par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 1999) comme étant « probablement cancérigène pour l'homme, selon des preuves insuffisantes chez l'homme et des preuves concluantes chez les animaux de laboratoire » (groupe 2B). Il a aussi été classifié par l'Union européenne (EU) comme une substance cancérigène de catégorie 2 « Peut provoquer le cancer » (ESIS, 2008). De façon similaire, Santé Canada a classifié la partie préoccupante du bromate comme étant « probablement cancérigène pour l'homme selon des preuves suffisantes chez les animaux et aucune données sur les humains » (Santé Canada, 1999). L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a également classifié la partie préoccupante du bromate comme étant une substance cancérigène du Groupe B2 « substances probablement cancérigènes pour les humains selon aucune preuve chez l'homme, mais avec des preuves suffisantes de cancérigénicité chez les rats mâles et femelles » selon des recommandations précédentes, et comme « substances probablement cancérigènes pour les humains qui sont exposés par voie orale, selon des données insuffisantes pour l'évaluation de l'exposition par inhalation » selon des recommandations actuelles (USEPA, 2001a, b). Récemment, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a aussi évalué la partie préoccupante du bromate conformément aux lignes directrices sur la qualité de l'eau potable, et elle a déclaré que « le poids des preuves provenant des bioessais sur les rats indiquent clairement que le bromate a le potentiel d'être une substance cancérigène pour les humains » (OMS, 2005). Récemment, l'Environmental Protection Agency de la Californie a publié une ébauche du document intitulé *Public Health Goal for Bromate in Drinking Water* (Objectifs de santé publique relatifs à la quantité de bromate dans l'eau potable (Cal-EPA, 2009).

Des bioessais multiples à long terme ont examiné l'effet du bromate de potassium lorsqu'il est administré aux rongeurs dans l'eau potable. L'administration du bromate de potassium a provoqué des hypernéphromes, des carcinomes du follicule thyroïdien et des mésothéliomes principalement chez les rats. Les hypernéphromes ont été observés chez les souris mâles et des hamsters de Syrie mâles; toutefois ces effets n'étaient pas aussi sévères que ceux recensés chez les rats.

Des rats mâles et femelles F344 auxquels on a administré des doses de 0, 250 et 500 ppm de bromate de potassium dans l'eau potable pendant 110 semaines (équivalent à environ 0, 9,6 et 21,2 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les mâles et 0, 9,6; et 19,5 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les femelles). Le pourcentage de survivants et le gain de poids corporel a diminué chez les mâles, mais pas chez les femelles. On a observé une augmentation importante de l'incidence des tumeurs dans les cellules rénales (adénomes et adénocarcinomes) dans tous les groupes traités, chez les deux sexes. On a observé une augmentation importante de l'incidence des mésothéliomes péritonéaux (Kurokawa *et al.*, 1982, 1983a) chez les rats mâles.

Dans une autre étude, on a administré à des rats F344 mâles 0, 15, 30, 60, 125, 250 ou 500 mg/L de bromate de potassium (équivalent à 0, 0,7, 1,3, 2,5, 5,6, 12,3 et 33 mg/kg p.c. par jour en bromate) dans de l'eau potable, pendant 104 semaines. Des augmentations des hypernéphromes selon la dose (adénomes et adénocarcinomes) ont été observées à des doses débutant à 2,5 mg/kg p.c. par jour en bromate, mais le degré significatif a été atteint à des

doses de 5,6 mg/kg p.c. par jour en bromate et plus. On a aussi observé des lésions pré-néoplasiques (avec les augmentations proportionnelles à la dose) des fréquences des éléments dysplasiques, mais le degré significatif a été atteint à 1,3 mg/kg p.c. par jour en bromate et plus. Des augmentations importantes d'incidences de mésothéliomes péritonéaux ainsi que d'adénomes et d'adénocarcinomes du follicule thyroïdien à une dose de 33 mg/kg p.c. par jour en bromate ont aussi été recensées. À 33 mg/kg p.c. par jour en bromate, les mâles traités ont montré une diminution du gain de poids corporel et du taux de survie. (Kurokawa *et al.*, 1986a).

Des rats mâles F344 ont reçu des doses de 0, 0,02, 0,1, 0,2 ou 0,4 g/L de bromate de potassium dans l'eau potable (équivalent à 0, 1,1, 6,1, 12,9 et 28,7 mg/kg p.c. par jour en bromate) pendant 100 semaines. Les auteurs ont déclaré une augmentation importante des incidences proportionnelles à la dose de mésothéliomes, d'hypernéphromes (adénomes et carcinomes) et de tumeurs du follicule thyroïdien (adénomes et adénocarcinomes). Pour les mésothéliomes, le degré significatif a été atteint à 6,1 mg/kg p.c. par jour en bromate et plus (augmentée à 1,1 mg/kg p.c. par jour en bromate, $p=0,06$). Pour les tumeurs hypernéphromes et du follicule thyroïdien, le degré significatif a été atteint seulement dans le groupe à 28,7 et les niveaux de dosages 12,9 et 8,7 mg/kg p.c. par jour en bromate, respectivement. De plus, le groupe à dose élevée a aussi connu une diminution importante du gain de poids corporel et du poids corporel moyen. Une augmentation significative du poids des reins et de la thyroïde, ainsi que du poids relatif du foie, des reins, de la thyroïde et de la rate ont aussi été observées dans le groupe à dose élevée (DeAngelo *et al.*, 1998).

Des bioessais à long terme sur le cancer ont aussi été effectués sur des souris femelles B6C3F1. Du bromate de potassium a été administré à des doses de 0, 500 ou 1 000 mg/L (équivalent à 0, 43,5, et 92,2 mg/kg p.c. par jour en bromate) dans l'eau potable pendant 78 semaines, suivie d'une période de 26 semaines d'administration d'eau. Aucune augmentation importante de l'incidence de tumeurs n'a été observée, bien que le nombre de souris ayant une tumeur était plus élevé dans le groupe à dose élevée (le degré significatif n'a pas été atteint). Le gain de poids corporel a diminué dans le groupe à dose élevée, mais le taux de survie n'a pas été affecté (Kurokawa *et al.*, 1986b).

Des souris mâles B6C3F1 ont reçu des doses de 0, 0,08, 0,4 ou 0,8 g/L de bromate de potassium dans l'eau potable (équivalent à 0, 7, 32,6 et 59,9 mg/kg p.c. par jour en bromate) pendant 100 semaines. Les auteurs ont recensé une augmentation statistiquement importante, mais aucune augmentation d'incidence des tumeurs aux reins liée à la dose (adénomes et carcinomes) après 100 semaines d'exposition. Précisément, une augmentation importante de l'incidence des hypernéphromes a été recensée dans le groupe des doses à 7 mg/kg p.c. par jour. Bien que les hypernéphromes ont aussi été observés dans les groupes des doses à 32,6 et 59,9 mg/kg p.c. par jour, ces incidences n'ont pas atteint un degré statistiquement significatif. Les auteurs ont déclaré que l'incidence historique d'hypernéphromes pour les souris B6C3F1 était inférieure à 0,5 %. Le fait que le bromate de potassium soit responsable de l'augmentation des hypernéphromes est donc une constatation biologique pertinente. Le poids corporel, le poids des organes et le taux de survie n'ont pas été affectés par cette étude (DeAngelo *et al.*, 1998).

Un bioessai à long terme a été effectué sur des hamsters de Syrie mâles auxquels on a administré du bromate de potassium à des doses de 0, 125, 250, 500 ou 2 000 mg/L (équivalent à 0, 20,1, 40,2, 80,4 et 321,6 mg/kg p.c. par jour en bromate) dans de l'eau potable pendant 89 semaines. Les incidences d'hypernéphromes ont augmenté chez les groupes ayant reçu 80,4 et 321,6 mg/kg p.c. par jour, mais cet effet n'était pas lié à la dose ou significatif. Les auteurs ont déclaré que l'incidence spontanée d'hypernéphromes chez les hamsters de Syrie était très faible (moins de 1 sur 1 000) et que cette conclusion peut donc être biologiquement significative. Aucune différence n'a été observée quant au temps de survie moyen entre les groupes traités et les groupes témoins, bien que le poids corporel moyen du groupe ayant reçu une dose élevée était considérablement inférieur, et le poids moyen absolu et relatif de leurs reins était significativement supérieur (Takamura *et al.*, 1985).

Du bromate de potassium a aussi été administré à des rats et des souris dans leur régime (pain auquel on a ajouté du bromate de potassium). Aucune conclusion pathologique importante n'a été recensée par les auteurs, quoique de faibles niveaux de bromure aient été détectés dans les tissus adipeux (Fisher *et al.*, 1979; Ginocchio *et al.*, 1979). L'absence de l'induction de tumeur par le régime peut s'expliquer par la réduction du le bromate de potassium en bromure pendant la cuisson (Cunningham et Warner, 2000).

Le potentiel d'amorçage et d'activation de catalyseur de tumeurs du bromate de potassium a également été examiné. Aucune aggravation du cancer du rein n'a été observée avec le traitement ininterrompu au barbital sodique après une seule dose de bromate de potassium, ce qui indique qu'une seule dose de bromate de potassium n'amorce pas la croissance des tumeurs aux reins (Kurata *et al.*, 1992). D'un autre côté, il a été prouvé que le bromate de potassium a un rôle d'activation de catalyseur et d'augmentation dans l'induction des tumeurs aux reins chez les rats, après avoir été administré subséquentement une dose de *N*-éthyl-*N*-hydroxyéthylnitrosamine (EHEN) (Kurokawa *et al.*, 1983b; Kurokawa *et al.*, 1985). Il ne semble toutefois pas avoir de rôle d'activation de catalyseur et d'augmentation dans la formation des tumeurs au foie et à la peau lorsqu'il est administrée après l'EHEN et le DMBA (diméthylbenzanthrène) respectivement (Kurokawa *et al.*, 1983b, 1984).

La génotoxicité du bromate de potassium a été bien caractérisée *in vitro* et *in vivo*. *In vitro*, le bromate de potassium a induit des résultats mixtes de mutagénicité dans les bactéries et les vers à soie (Akintonwa *et al.*, 2007; Ishidate *et al.*, 1981; Ishidate *et al.*, 1984; Kawachi *et al.*, 1980; Zeiger *et al.*, 1992). Toutefois, dans les lignées cellulaires mammifères, le bromate de potassium a une fréquence accrue de mutation (Luan *et al.*, 2007; Harrington Brock *et al.*, 2003; Speit *et al.*, 1999). En général, bien que le bromate de potassium a induit des résultats mixtes dans les bactéries, il a produit des résultats mutagéniques principalement positifs dans les lignées cellulaires mammifères.

Le bromate de potassium a induit des dommages à l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cultures cellulaires mammifères et de la thyroïde, des globules blancs et des cellules rénales primaires de l'humain, tel qu'il est mesuré dans l'essai de Comet *in vitro* (Smith *et al.*, 2006; Luan *et al.*, 2007; Mاتيولli *et al.*, 2006; Plewa *et al.*, 2002; Poul *et al.*, 2004; Robbiano *et al.*, 1999; Speit *et al.*, 1999; Parsons et Chipman, 2000). L'induction principalement positive de

micronoyaux a aussi été observée dans les cellules de mammifères en culture ainsi que dans les lymphocytes et cellules rénales primaires de l'humain (Fellows *et al.*, 2008; Platel *et al.*, 2009; Kaya et Topaktas, 2007; Luan *et al.*, 2007; Poul *et al.*, 2004; Robbiano *et al.*, 1999; Speit *et al.*, 1999; Ballmaier et Epe, 2006 ; Matsuoka *et al.*, 1992). Le bromate de potassium induit également des aberrations chromosomiques, la réparation d'ADN, l'échange de chromatides sœurs et des modifications d'ADN (oxydation accrue d'ADN) dans les lignées cellulaires mammifères, les cellules humaines primaires en culture et les systèmes acellulaires (Ishidate *et al.*, 1981; Ishidate *et al.*, 1984; Kawachi *et al.*, 1980; Sasaki *et al.*, 1980 ; Kaya et Topaktas, 2007 ; Matsuoka *et al.*, 1992,; Mattioli *et al.*, 2006; Chipman *et al.*, 1998; Baillmaier et Epe, 1995 ; Ballmaier et Epe, 2006; Parsons et Chipman 2000; Matsuoka *et al.*, 1992; Murata *et al.*, 2001; Sai *et al.*, 1994; Speit *et al.*, 1999). Une faible induction d'aberration chromosomique a aussi été observée dans les cellules de mammifères en culture (Speit *et al.*, 1999).

Aucune induction de modifications d'ADN oxydantes dans des reins perfusés isolés et dans l'ADN de thymus de veau n'a été observée après l'administration de bromate de potassium (Chipman *et al.*, 1998; Sai *et al.*, 1994).

Le bromate de potassium et le bromate de sodium ont aussi induit des micronoyaux *in vivo* dans plusieurs organes des rats et des souris (Nakajima *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 1982; Allen *et al.*, 2000; Awogi *et al.*, 1992; CSGMT, 1986; Sai *et al.*, 1992a; Robbiano *et al.*, 1999; NTP, 2007; Hamada *et al.*, 2001). De plus, le bromate de potassium a induit des dommages à l'ADN (tel qu'il est mesuré par l'essai de Comet sur l'ADN) du rein, du foie et de la thyroïde du rat (Robbiano *et al.*, 1999; Mattioli *et al.*, 2006; McLaren *et al.*, 1994). Des dommages à l'ADN ont aussi été induits aux reins, au foie, au colon, à l'estomac, à la vessie, aux poumons, au cerveau et à la moelle épinière de la souris (Sasaki *et al.*, 1997; Sekhashi *et al.*, 2001). On a aussi observé que le bromate de potassium induit des aberrations chromosomiques aux cellules de la moelle épinière du rat après l'administration par voie orale (Fujie *et al.*, 1988; Kawachi *et al.*, 1980). De plus, il induit la mutagénicité *in vivo* dans les reins des souris et des rats (Arai *et al.*, 2002 ; Yamaguchi *et al.*, 2008; Umemura *et al.*, 2006). On a en outre observé des modifications oxydantes à l'ADN dans les reins et le foie des rats et des souris traités au bromate de potassium (Arai *et al.*, 2002; Arai *et al.*, 2003; Arai *et al.*, 2006; Yamaguchi 2008; Umemura *et al.*, 1995; Umemura *et al.*, 1998; Umemura, 2004; Umemura *et al.*, 2006; Umemura *et al.*, 2009; Cadenas *et al.*, 1999; Chipman *et al.*, 1998; Cho *et al.*, 1993; Kasai *et al.*, 1987; McDorman *et al.*, 2005; Sai *et al.*, 1991; Sai *et al.*, 1992).

Des résultats négatifs d'essais sur la génotoxicité *in vivo* ont aussi été recensés pour le bromate de potassium. Aucune induction de micronoyaux n'a été observée dans les spermatozoïdes, et aucune induction de dommages à l'ADN n'a été observée dans les poumons, la rate et la moelle épinière des souris traitées au bromate de potassium (Allen *et al.*, 2000; Sasaki *et al.*, 1997). En outre, aucune induction de modifications oxydantes et apuriques/apyrimidiques n'a été observée dans les foies et les reins de rats respectivement (Umemura *et al.*, 1995; Kasai *et al.*, 1987; McDorman *et al.*, 2005). Les résultats d'un test d'induction de dommages à l'ADN dans les reins de rats ont aussi été non concluants (Nesslany *et al.*, 2007). Des tests sur la mutagénicité *in vivo* dans les reins de rats et les foies

de souris, tels que mesurés par les essais de mutation *gpt* et *red/gam*, ont été non concluants et négatifs, respectivement (Arai *et al.*, 2003 ; Umemura *et al.*, 2006; Umemura *et al.*, 2009).

Un mode d'action d'induction des tumeurs entièrement élucidé n'a pas été mis au point. Le stress oxydatif peut jouer un rôle dans la formation des tumeurs aux reins, tel que démontré par la détection de 8-hydroxydéoxyguanosine dans les reins de rongeurs (USEPA, 2001a). Il existe également des preuves que la prolifération des cellules joue aussi un rôle dans la carcinogénéicité rénale médiée par le bromate, toutefois ce mécanisme demeure à élucider (USEPA, 2001a). L'USEPA conclut que « l'observation de tumeurs à des périodes relativement tôt et la réponse positive du bromate dans divers essais de génotoxicité laissent entendre que le mode d'action principal à faibles doses est la réactivité de l'ADN [...] » (USEPA, 2001a). De plus, l'OMS a déclaré que « le bromate doit être considéré comme un sous-produit de désinfection mutagénique ». (OMS, 2005).

Aucun effet cancéreux n'a été recensé dans de nombreuses études. Des changements dégénératifs, nécrotiques, néphropathiques et régénératifs aux reins ont été observés chez des rats F344 auxquels on a administré du bromate de potassium dans de l'eau potable (Kurokawa *et al.*, 1983, 1986a, b). Toutefois, l'information sur l'incidence ou la signification statistique de ces conclusions n'a pas été recensée. Des observations non néoplasiques importantes ont été recensées dans le bassinet du rein de rats F344, lorsqu'une augmentation d'hyperplasies urothéliales liée à la dose a été observée (DeAngelo *et al.*, 1998). D'après ces effets, une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 1,1 mg/kg p.c. par jour en bromate et une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 6,1 mg/kg p.c. par jour en bromate sont dérivées. De plus, on a observé une dégénérescence hyaline des cellules de l'épithélium, une dilatation des tubules, une régénération tubulaire, une fibrose ainsi qu'une infiltration cellulaire inflammatoire dans les reins, après administration de bromate de potassium (dans l'eau potable) à des rats mâles Big Blue[®] (5 rats/groupe) pendant 16 semaines (Yamaguchi *et al.*, 2008). D'après la dégénération des cellules de l'épithélium, une DMENO de 1,3 mg/kg p.c. par jour en bromate est dérivée, bien que le faible nombre de rats réduit la confiance à l'égard de cette détermination.

L'administration par voie orale du bromate de sodium dans de l'eau potable pendant 27 et 43 semaines à des souris hemizygotés Tg.AC a aussi induit des effets non néoplasiques importants. Une augmentation de l'hypertrophie des cellules folliculaires, de l'appauvrissement folliculaire et de l'infiltration des lymphocytes a été observée dans la thyroïde. Une augmentation des néphropathies, de la dégénération des tubules rénales et des hypertrophies a aussi été observée dans les reins des souris traitées. L'hypertrophie de l'hypophyse et la dégénération de l'épithélium germinal dans les testicules ont aussi été observées. D'après des augmentations importantes de l'hypertrophie des cellules folliculaires chez les mâles, une DMENO de 8,4 mg/kg p.c. par jour en bromate est dérivée. Aucune des lésions non néoplasiques mentionnées ci-dessus n'ont été recensées chez les souris p53 haploïdes semi-dominantes traitées au bromate de sodium dans l'eau potable pendant 27 et 43 semaines (NTP, 2007).

Des effets non cancérogènes importants ont été observés après l'application cutanée (26 et 39 semaines) de bromate de sodium à des souris hemizygotés Tg.AC. On a aussi observé

l'hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes (tous les groupes de dosage), l'appauvrissement sécrétoire et l'infiltration des lymphocytes. Des effets non néoplasiques dans les reins ont aussi été observés, précisément avec l'augmentation du poids relatif des reins et des néphropathies (NTP, 2007). D'après des effets hypertrophiques importants de la thyroïde chez les mâles et les femelles, une DMENO de 54,2 mg/kg p.c. par jour en bromate est dérivée.

Aucun effet cancéreux n'a été recensé dans une étude sur l'immunotoxicité, dans laquelle de l'eau potable contenant du bromate de sodium a été administrée à des souris pendant 28 jours. Une augmentation importante du poids de la rate, une augmentation des réticulocytes et une diminution des activités des macrophages ont été observées (Guo *et al.*, 2001). Bien qu'on ait observé un manque d'une relation dose-réponse claire quant à l'augmentation du poids absolu de la rate, une dose minimale avec effet observé (DMEO) de 10,6 mg/kg p.c. par jour en bromate est dérivée.

Du bromate de sodium a aussi été administré (dans de l'eau potable pendant 35 jours) à des rats Sprague Dawley mâles et femelles lors d'un essai sur la toxicité pour la reproduction et le développement à court terme. On en a conclu que le bromate de sodium a un effet toxique sélectif sur les mâles, c'est-à-dire qu'on a observé une diminution importante de la densité du sperme épидидymal chez les mâles (NTP, 1996). D'après ces effets, une DMENO de 16,1 mg/kg p.c. par jour en bromate et une DMENO de 5,5 mg/kg p.c. par jour en bromate sont dérivées.

Le bromate de potassium, lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée pendant 2 semaines, peut altérer le système auditif (seuil d'audibilité plus élevé) et le système vestibulaire (équilibre diminué et activité locomotrice spontanée) des cochons d'Inde (Chuu *et al.*, 2000; Young *et al.*, 2001). Ces résultats sont importants puisque de l'ototoxicité a été recensée après une exposition aigüe par voie orale chez les humains.

Les données concernant la toxicité du bromate chez les humaines sont limitées aux rapports de cas sur la toxicité aigüe et à une seule étude de cas-témoins. La toxicité aigüe au bromate par ingestion volontaire ou accidentelle de grandes quantités de solutions à permanentes maison contenant du sel de bromate implique des effets réversibles comme des effets gastrointestinaux, la dépression du système nerveux central, l'anémie hémolytique et des œdèmes pulmonaires. Les effets irréversibles comprennent l'insuffisance rénale et l'ototoxicité (résumés à l'annexe 3). Aucune étude épidémiologique rigoureuse des effets sur la santé humaine associés au bromate de potassium n'a été trouvée dans la documentation.

Aucune donnée n'est disponible concernant les caractéristiques d'absorption du bromate par les voies respiratoires. Dans les voies gastrointestinales, le bromate est absorbé adéquatement (Fujii *et al.*, 1984; Lichtenberg *et al.*, 1989), et sa détection dans les divers organes indiquent que l'ingestion du bromate peut mener à une diffusion généralisée (Fujii *et al.*, 1984). Le bromate peut être réduit en bromure lorsqu'il est ingéré à faible dose; d'ailleurs des niveaux accrus de bromure ont été détectés dans divers organes (Fujii *et al.*, 1984). Le bromate est principalement excrété dans l'urine, même si de petites quantités peuvent être excrétées dans les matières fécales (Fujii *et al.*, 1984).

La confiance à l'égard de la base de données sur la toxicité est jugée moyenne à élevée, car des données sur la toxicité aiguë et à doses répétées, sur la carcinogénéicité, la génotoxicité, l'immunotoxicité, ainsi que la toxicité pour la reproduction et le développement sont disponibles. Il y a une certaine insécurité associée au manque d'études robustes sur la toxicité pour la reproduction et le développement multigénérationnel. De plus, des données sur la toxicité et des données relatives aux effets critiques du cancer ont été étudiées principalement par voie orale, puisque les voies cutanées et par inhalation n'ont pas été entièrement caractérisées. De plus, les mésothéliomes testiculaires du rat peuvent n'avoir qu'une importance limitée à cause des différences anatomiques entre les rats et les humains concernant la cavité scrotale (Haber *et al.*, 2009). Toutefois, l'USEPA et l'OMS ont tous deux utilisé l'incidence de ces tumeurs pour quantifier les risques de cancer pour les humains. Enfin, il y a une incertitude associée au manque d'études épidémiologiques précises sur l'exposition des humains au bromate de potassium.

Caractérisation des risques

Puisque le bromate de potassium a été classifié d'après sa carcinogénéicité par d'autres organismes nationaux et internationaux, la carcinogénéicité est l'intérêt principal de la présente évaluation. Des incidences accrues de tumeurs ont été observées aux reins, à la thyroïde et au mésothélium (cavité testiculaire et péritonéale) des rats traités au bromate de potassium dans de l'eau potable. Le bromate de potassium a aussi induit des incidences importantes accrues de tumeurs aux reins lors d'un bioessai sur les souris. En outre, il a été jugé comme génotoxique *in vitro* et *in vivo*. Bien que de récentes preuves associent la génotoxicité du bromate de potassium au stress oxydatif, ce mode d'action potentiel n'a pas été entièrement élucidé. Donc, d'après la génotoxicité du bromate de potassium, il ne peut pas être exclu que les tumeurs observées chez les animaux expérimentaux sont causées par une interaction directe avec le matériel génétique.

L'exposition aux sels de bromate a induit divers effets non cancéreux chez les animaux expérimentaux. Ces effets apparus après l'administration de sels de bromate incluent des effets non cancéreux sur plusieurs organes, la toxicité pour la reproduction et le développement, ainsi que l'immunotoxicité. La dose minimale avec effet observé qui a induit des effets non cancéreux a été dans l'induction d'effets non cancéreux dans les reins (DMENO de 1,3 mg/kg p.c. par jour en bromate) dans une étude sur la toxicité subchronique. À ce niveau, les lésions prénéoplasiques (éléments dysplastiques, reins) et les mésothéliomes ($p=0,06$) montraient une augmentation dans les essais à long terme. La marge d'exposition n'a pas été calculée pour les effets non cancéreux car l'exposition pour la population en général est considérée comme négligeable. De plus, des lésions et des tumeurs prénéoplasiques sont observées au même niveau d'effet que les lésions non cancéreuses.

Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine

Il y a une certaine incertitude à l'égard de l'exposition au bromate de potassium par les produits de consommation en raison du manque de données disponibles. Cependant, son utilisation réduite au cours des dernières années indique que l'exposition aux produits qui en contiennent est peu probable. Il y a une incertitude en raison du peu d'informations

disponibles concernant les concentrations de bromate de potassium dans les milieux environnementaux, cependant d'après les utilisations et les rejets limités de bromate de potassium, l'exposition à cette substance par les milieux environnementaux et les aliments serait présumée être négligeable.

Il y a une certaine incertitude associée à la caractérisation limitée des effets sur la santé humaine par la voie cutanée et par inhalation. De plus, puisque aucune étude épidémiologique n'était disponible sur les effets sur la santé humaine de l'exposition au bromate de potassium, sa toxicité potentielle sur les humains est également incertaine. Enfin, il y a une certaine incertitude relative à l'importance des mésothéliomes testiculaires des rats pour les humains. Par contre, d'autres organisations ont utilisé l'incidence de ces tumeurs dans leur estimation des risques de cancer pour les humains.

Conclusion

D'après les renseignements contenus dans le présent rapport d'évaluation préalable, le bromate de potassium ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions qui ont ou peuvent avoir un effet nuisible immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, ou qui constituent ou peuvent constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie. En outre, le bromate de potassium répond donc au critère de la persistance dans l'eau, mais il ne répond pas au critère de la persistance dans l'air, le sol ou les sédiments et il ne satisfait pas aux critères de bioaccumulation énoncés dans le *Règlement sur la persistance et la bioaccumulation* (Canada, 2000).

Compte tenu de la cancérogénicité du bromate de potassium, pour lequel il pourrait exister une possibilité d'effets nocifs quel que soit le niveau d'exposition, il est proposé que cette substance soit considérée comme une substance pouvant pénétrer dans l'environnement en une quantité, à une concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

Il est donc conclu que le bromate de potassium respecte un ou plusieurs des critères énoncés dans l'article 64 de la LCPE (1999), .

Cette substance fera partie de l'initiative de mise à jour de l'inventaire de la *Liste intérieure des substances*. En outre, s'il y a lieu, des activités de recherche et de surveillance viendront appuyer la vérification des hypothèses formulées au cours de l'évaluation préalable.

Références

- Akintonwa, A., Awodele, O., Emeka, P.M., Osajare, O. 2007. The mutagenic potentials of potassium bromate and some commonly used food additives. *African Journal of Biotechnology* 6(8):1004-1006
- Allen, J.W., Collins, B.W., Lori, A., Afshari, A.J., George, M.H., DeAngelo, A.B., Fuscoe, J.C. 2000. Erythrocyte and spermatid micronucleus analyses in mice chronically exposed to potassium bromate in drinking water. *Envir. Molec. Mutagen.* 36:250.
- Arai, T., Kelly, V.P., Minowa, O., Noda, T., Nishimura, S. 2002. High accumulation of oxidative DNA damage, 8-hydroxyguanine, in Mmh/Ogg1 deficient mice by chronic oxidative stress. *Carcinogenesis* 23(12):2005-2010.
- Arai, T., Kelly, V.P., Komoro, K., Minowa, O., Noda, T., Nishimura, S. 2003. Cell proliferation in liver of Mmh/Ogg1-deficient mice enhances mutation frequency because of the presence of 8-hydroxyguanine in DNA. *Cancer Res.* 63(14):4287-4292.
- Arai, T., Kelly, V.P., Minowa, O., Nodab, T., Nishimura, S. 2006. The study using wild-type and *Ogg1* knockout mice exposed to potassium bromate shows no tumour induction despite an extensive accumulation of 8-hydroxyguanine in kidney DNA. *Toxicology* 221:179-186.
- Asami, M., Kosaka, K., Kunikane, S. 2009. Bromate, chlorate, chlorite and perchlorate in sodium hypochlorite solution used in water supply. *Journal of Water Supply: Research and Technology—AQUA* 58(2):107–115 © IWA Publishing 2009 doi:10.2166/aqua.2009.014
- Awogi, T., Murata, K., Uejima, M., Kuwahara, R., Asanami, S., Shimono, K., Morita, T. 1992. Induction of micronucleated reticulocytes by potassium bromate and potassium chromate in CD-1 male mice. *Mutat. Res.* 278(2-3):181-185.
- Ballmaier, D., Epe, B. 1995 Oxidative DNA damage induced by potassium bromate under cell-free conditions and in mammalian cells. *Carcinogenesis* 16:335-342.
- Ballmaier D, Epe B. 2006. DNA damage by bromate: mechanisms and considerations. *Toxicology* 221:166-171.
- Benson, C.I. 1951. Potassium bromate poisoning. *Br. Med. J.* 1:1516. [cité dans USEPA, 2001a].
- Bonacquisti, T.P. 2006. A drinking water utility's perspective on bromide, bromate, and ozonation. *Toxicology* 221:145-148.
- Borgmann, U., Couillard, Y., Doyle, P., Dixon, G. 2005. Toxicity of sixty-three metals and metalloids to *Hyalella azteca* at two levels of water hardness. *Environ. Toxicol. Chem.* 24:641-652.
- Budavari, S. 1996. The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station (NJ) : Merck and Co., Inc. p. 1313
- Butler, R., Godley, A., Lytton, L., Carmell, E. 2005a. Bromate environmental contamination review of impact and possible treatment. *Critical reviews in Environmental Science and Technology* 35:193-217
- Butler, R., Ehrenberg, S., Godley, A.R., Lake, R., Lytton, L., Cartmell, E. 2005b. Reduction of bromate source contamination. Extended abstract. Conference on developments in water treatment and supply, 5-6 July 2005, National Railway Museum, York (UK). Extended abstract, p. 19.
- Cadenas, S., Barja, G. 1999. Resveratrol, melatonin, vitamin E, and PBN protect against renal oxidative DNA damage induced by the kidney carcinogen KBrO₃. *Free Radic. Biol. Med.* 26(11-12):1531-7.

[Cal-EPA] California Environmental Protection Agency. Mai 2009. Public health goal for bromate in drinking water. Draft for review only. May 2009. Sacramento (CA): California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment.. Accès : <http://oehha.ca.gov/water/phg/pdf/bromate042909.pdf>

Canada. 1999. *Canadian Environmental Protection Act, 1999*. S.C., 1999, c. 33. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p3/1999/g3-02203.pdf>

Canada. 2000. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Règlement sur la persistance et la bioaccumulation*. C.P. 2000-348, 23 mars 2000, DORS/2000-107. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p2/2000/2000-03-29/pdf/g2-13407.pdf>

Canada. Ministère de l'Environnement, ministère de la Santé. 2006a. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis d'intention d'élaborer et de mettre en œuvre des mesures d'évaluation et de gestion des risques que certaines substances présentent pour la santé des Canadiens et leur environnement*. *Gazette du Canada*, Partie I, vol. 140, no 49, p. 4109-4117. Accès : <http://www.gazette.gc.ca/archives/p1/2006/2006-12-09/pdf/g1-14049.pdf>

Canada. 2009. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis de neuvième divulgation d'information technique concernant les substances identifiées dans le Défi*, *Gazette du Canada*. Partie I, vol. 143, n° 11, p. 558-562. Accès : <http://canadagazette.gc.ca/rp-pr/p1/2009/2009-03-14/pdf/g1-14311.pdf>

Canada. Santé Canada. 2010. Recherche de produits pharmaceutiques en ligne [base de données sur Internet]. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/language-langage.do?url=t.search.recherche&lang=fra> [consultée en août 2009].

Canada. Santé Canada. 2010. Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN). [base de données sur Internet]. Accès : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp-id-bdip/sn/search-rechercheReq.do?lang=fra> [consultée en août 2009]

Chipman, J.K., Davies, J.E., Parsons, J.L., Nair, J., O'Neill, G., Fawell, J.K. 1998. DNA oxidation by potassium bromate; a direct mechanism or linked to lipid peroxidation? *Toxicology* 126:93-102.

Cho, D.H., Hong, J.T., Chin, K., Cho, T.S., Lee, B.M. 1993. Organotropic formation and disappearance of 8-hydroxydeoxyguanosine in the kidney of Sprague-Dawley rats exposed to adriamycin and KBrO₃. *Cancer Letters* 74:141-145.

Chuu, J.J., Hsu, C.J., Lin-Shiau, S.Y. 2000. The detrimental effects of potassium bromate and thioglycolate on the auditory brainstem response of Guinea pigs. *Chinese Journal of Physiology* 43(2):91-96.

[CIRC] Centre international de recherche sur le cancer. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1999. Potassium Bromate. *IARC Monogr Eval. Carcinog. Risks Hum.* 73:481-496.

Clayton, G.D., Clayton, F.E. 1993-1994. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. Volumes 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F: Toxicology. 4^e éd. New York (NY) : John Wiley & Sons Inc. p. 4509

[CSGMT] Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. 1986. Sex difference in the Micronucleus Test. *Mutation Research* 172:151-163

Cunningham W, Warner CR. 2000. Br concentration as an indication of pre-baking bromination of bread products. *Food Addit Contam* 17:143-148.

Dabeka, R.W., Conacher, H.B.S., Lawrence, J.F., Newsome, W.H., McKenzie, A., Wagner, H.P., Chadha, R.K.H., Pepper, K. 2002. Survey of bottled drinking waters sold in Canada for chlorate, bromide, bromate, lead, cadmium, and other trace elements. *Food Additives and Contaminants* 19(8):721-732.

DeAngelo, A.B., George, M.H., Kilburn, S.R., Moore, T.M., Wolf, D.C. 1998. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. *Toxicologic Pathology* 26(5):587-594.

Di Giulio, R.T., Benson, W.H., Sanders, B.M., Van Veld, P.A. 1995. Biochemical mechanisms: metabolism, adaptation, and toxicity. In: Rand, G.M. (éd.) *Fundamentals of aquatic toxicology*, 2nd edition. Washington (DC) : Taylor & Francis. Chap. 17, p. 523-561.

Environnement Canada. 2007. Renseignements techniques – Feuilles de calcul de catégorisation : Substances inorganiques. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes. [paru en avril 2007 sur cédérom intitulé *Programme des substances existantes*]. Disponible sur demande auprès de : Division des substances existantes, Environnement Canada, Ottawa, K1A 0H3.

Environnement Canada. 2009a. Données sur les substances du lot 7 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) : Avis concernant les substances du lot 7 du Défi*. Données préparées par Environnement Canada, Santé Canada, Programme des substances existantes.

Environnement Canada. 2009b. Guidance for Conducting Ecological Assessments under CEPA, 1999, Science Resource Technical Series, Technical Guidance Module: The Industrial Generic Exposure Tool – Aquatic (IGETA). Document de travail. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des évaluations écologiques.

[ESIS] European Chemical Substances Information System [database on the Internet]. 2008. Potassium bromate. CAS No. 7758-01-2. European Chemicals Bureau. Accès : <http://ecb.jrc.it/esis/>

Fellows, M.D., O'Donovan, M.R., Lorge, E., Kirkland, D. 2008. Comparison of different methods for an accurate assessment of cytotoxicity in the in vitro micronucleus test. II: Practical aspects with toxic agents. *Mutat. Res.* 655(1-2):4-21.

Fisher, N., Hutchinson, J.B., Berry, R., Hardy, J., Ginocchio, A.V., Waite, V. 1979. Long-term toxicity and carcinogenicity studies of the bread improver potassium bromate 1. Studies in Rats. *Fd Cosmet. Toxicol.* 17:33-39.

Fujie, K., Shimazu, H., Matsuda, M., Sugiyam, T. 1988. Acute cytogenetic effects of potassium bromate on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutation Research* 206:455-458.

Fujii, M., Oikawa, K., Saito, H., Fukuhara, C., Onosaka, S., Tanaka, K. 1984. Metabolism of potassium bromate in rats: I. In vivo studies. *Chemosphere* 13:1207-1212.

Garrett, R.G. 2004. Natural distribution and abundance of elements. In: Selinus, O. (éd.) *The essentials of medical geology*. Amsterdam (Pays-Bas) : Elsevier Academic Press. Chap. 2, p. 17-41.

Ginocchio, A.V., Waite, V., Hardy, J., Fisher, N., Hutchinson, J.B., Berry, R. 1979. Long-term toxicity and carcinogenicity studies of the bread improver potassium bromate 2. Studies in Mice. *Fd Cosmet. Toxicol.* 17:33-39.

Grguric, G., Trefry, J.H., Keaffaber, J.J. 1994. Ozonation products of bromine and chlorine in seawater aquaria. *Water Res.* 28(5):1087-1094.

Guo, T.L., McCay, J.A., Karrow, N.A., Brown, R.D., Musgrove, D.L., Luebke, R.W., Germolec, D.R., White Jr, K.L. 2001. Immunotoxicity of sodium bromate in female B6C3F1 mice: a 28-day drinking water study. *Drug Chem. Toxicol.* 24:129.

- Gillogly, T., Najm, I., Minear, R., Marinas, B., Urban, *et al.* 2001. Bromate formation and control during ozonation of low bromide waters.
- Gradus, D., Rhoads, M., Bergstrom, L.B., Jordon, S.C. 1984 Acute bromate poisoning associated with renal failure and deafness presenting as hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 4:188-191. [cité dans USEPA, 2001a]
- Grguric G, Trefry JH, Keaffaber JJ. 1994. Ozonation products of bromine and chlorine in seawater aquaria. *Water Res* 28(5):1087-1094.
- Guo TL, McCay JA, Karrow NA, Brown RD, Musgrove DL, Luebke RW, Germolec DR, White KL Jr. 2001. Immunotoxicity of sodium bromate in female B6C3F1 mice: a 28-day drinking water study. *Drug Chem Toxicol* 24:129-149.
- Haber, T., Maier, A., Kroner, O.L., Kohrman, M.J. 2009. Evaluation of human relevance and mode of action for tunica vaginalis mesotheliomas resulting from oral exposure to acrylamide. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 53:134-149.
- Hamada, F., Ohzono, S., Yamada, S., Baba, Y., Tokuda, Y., *et al.* 1990. [Cas d'empoisonnement aigu au bromate de potassium]. Article en japonais. *Fukuoka Igaku Zasshi*.81(8):271-276. [cité dans USEPA, 2001a]
- Hamada S, Sutou S, Morita T, Wakata A, Asanami S, Hosoya S, Ozawa S, Kondo K, Nakajima M, Shimada H, Osawa K, Kondo Y, Asano N, Sato S, Tamura H, Yajima N, Marshall R, Moore C, Blakey DH, Schechtman LM, Weaver JL, Torous DK, Proudlock R, Ito S, Namiki C, Hayashi M. 2001. Evaluation of the rodent micronucleus assay by a 28-day treatment protocol: summary of the 13th collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test/Environmental Mutagen Society of Japan (JEMS)/Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Environ Mol Mutagen* 37:93-110.
- Hara, K., Osada, K., Matsunaga, K., Iwasaka, Y., Shibata, T., Furuya, K. 2002. Atmospheric inorganic chlorine and bromine species in Arctic boundary layer of the winter/spring. *J. Geophys. Res.* 107(D18):4361. Doi:10.1029/2001JD001008, 2002
- Harrington-Brock, K., Collard, D.D., Chen, T. 2003. Bromate induces loss of heterozygosity in the thymidine kinase gene of L5178Y/*Tk*^{+/+}-3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutation Res.* 537:21-28.
- Hayashi, M., Sofuni, T., Ishidate, M. Jr. 1982. High-sensitivity in micronucleus induction of a mouse strain (MS). *Mutation Research* 105:253-256
- Hayashi, M., Sutou, S., Shimada, H., Sato, S., Sasaki, Y.S., Wakata, A. 1989. Difference between intraperitoneal and oral gavage application in the micronucleus test: the 3rd collaborative study by CSGMT/JEMS-HMS. *Mutat. Res.* 223:329-344.
- Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T., Ishidate Jr., M. 1988. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem. Toxicol.* 26:487-500.
- [HPD] Household Products Database [dans internet]. 2005. Potassium Bromate. Bethesda (MD) : National Institutes of Health, National Library of Medicine (É-U). [consulté en oct. 2009]. Accès : <http://householdproducts.nlm.nih.gov/>
- [HSDB] Hazardous Substances Data Bank [base de données sur Internet]. 1983. Bethesda (MD) : National Library of Medicine (É.-U.) [mise à jour en 1998; consultée en oct. 2009]. Accès : <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- Hutchinson, T.H., Hutchings, M.J., Moore, K.W. 1997. A review of the effects of bromate on aquatic organisms and toxicity of bromate to oyster (*Crassostrea gigas*) embryos. *Ecotox. Environ. Safety* 38:238-243.

- [INRP] Inventaire national des rejets de polluants [base de données sur Internet]. 2007. Gatineau (Qc) : Environnement Canada [cité en septembre 2009]. Accès : http://www.ec.gc.ca/pdb/querysite/query_f.cfm
- Ishidate, M. Jr, Sofuni, T., Yoshikawa, K. 1981. Chromosomal Aberration Tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and/or Carcinogens. *Gann. Monogr. Cancer Res.* 27:95-108
- Ishidate, M. Jr., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M., Matsuoka, A. 1984. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.* 22:623-636.
- Kasai, H., Nishimura, S., Kurokawa, Y., Hayashi, Y. 1987. Oral administration of the renal carcinogen, potassium bromate, specifically produces 8-hydroxydeoxyguanosine in rat target organ DNA. *Carcinogenesis* 8(12):1959-1961
- Kawachi, T., Yahagi, T., Kada, T., Tazima, Y., Ishidate, M., Sasaki, M., Sugiyama, Y. 1980. Cooperative program on short-term assays for Carcinogenicity in Japan. *IARC (Int Agency Res. Cancer) Sci. Publ.* 27:323-330.
- Kawana, K., Nakaoka, T., Horiguchi, Y., Watanabe, S., Kawauchi, S. 1991. Toxicological study of potassium bromate: 2. Hepatotoxic effects of the potassium bromate and benzo[a]pyrene simultaneous administration in mice. *Eisei Kagaku-Jpn J Toxicol Environ Health* 37(4):266-275.
- Kaya, F.F., Topakta, M. 2007. Genotoxic effects of potassium bromate on human peripheral lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* 10:626(1-2):48-52.
- Krasner, S.W., Glaze, W.H., Weinberg, H.S., Daniel, P.A., Najm, I.N. 1993a. Formation and control of bromate during ozonation of waters containing bromide. *Jour. Am Water Works Assoc* 85(1):73-81.
- Krasner, S.W., Glaze, W.H., Weinberg, H.S., Daniel, P.A. 1993b. Bromate occurrence and control: Pilot and full scale studies. Proceedings of AWWA Annual Conference. San Antonio, Texas, Juin. Denver (CO): American Water Works Association.
- Kurata, Y., Diwan, B.A., Ward, J.M. 1992. Lack of renal tumour-initiating activity of a single dose of potassium bromate, a genotoxic renal carcinogen in male F344/NCr rats. *Food Chem. Toxicol.* 30(3):251-259.
- Kurokawa, Y., Hayashi, Y., Maekawa, A., Takahasi, M., Kokubo, T. 1982. Induction of Renal Cell Tumours in F-344 rats by oral administration of potassium bromate a food additive. *Gann* 73:335-338.
- Kurokawa, Y., Hayashi, Y., Maekawa, A., Takahasi, M., Kokubo, T., Odashima, S. 1983a. Carcinogenicity of potassium bromate administered orally to F344 rats. *J. Natl Cancer Inst.* 71:965-972.
- Kurokawa, Y., Takahasi, M., Kokubo, T., Ohno, Y., Hayashi, Y. 1983b. Enhancement by potassium bromate of renal tumorigenesis initiated by N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine in F344 rats. *Gann* 74:607-610.
- Kurokawa, Y., Takamura, N., Matsushima, Y. 1984. Studies on promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis. *Cancer Letters* 3:299-304.
- Kurokawa, Y., Aoki, S., Imazawa, T., Hayahi, Y., Matsushima, Y., Takamura, N. 1985. Dose-related enhancing effect of potassium bromate on renal tumorigenesis in rats initiated with N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine. *Jpn. J. Cancer Res.* 76:583-589.
- Kurokawa, Y., Aoki, S., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T., Hayashi, Y. 1986a. Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J. Natl Cancer Inst.* 77:977-982.

Kurokawa, Y., Takayama, S., Konishi, Y., Hiasa, Y., Shogo, A., Takahashi, M., Maekawa, A., Hayashi, Y. 1986b. Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ. Health Perspect.* 69:221-236.

Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T., Hayashi, Y. 1987. Relationship between the duration of treatment and the incidence of renal cell tumours in male F344 rats administered potassium bromate. *Jpn J. Cancer Res.* 78:358-364.

Kurokawa, Y., Maekawa, A., Takahashi, M., Hayashi, Y. 1990. Toxicity and carcinogenicity of potassium bromate-a new renal carcinogen. *Environ. Health Perspect.* 87:309-335.

Kutom, A., Bazilinski, N.G., Magana, L., Dunea, G. Janvier 1990. Bromate intoxication: hairdressers' anuria. *Am. J. Kidney Dis.* 15(1):84-5 [cité dans USEPA, 2001a].

Kuwahara, T., Ikehara, Y., Kanatsu, K., Doi, T., Nagai, H., Nakayashiki, H., Tamura, T., Kawai, C. 1984. 2 cases of potassium bromate poisoning requiring long-term hemodialysis therapy for irreversible tubular damage. *Nephron.* 37(4):278-280 [cité dans USEPA, 2001a].

Lichtenberg, R., Zeller, W.P., Gatson, R., Hurley, R.M. 1989. Bromate poisoning. *J. Pediatr.* 114:891-894 [cité dans USEPA, 2001a].

Lide, D.R. (éditeur) 1997-1998. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 78^e éd. Boca Raton (FL) : CRC Press.

Luan, Y., Suzuki, T., Palanisamy, R., Takashima, Y., Sakamoto, H., *et al.* 2007. Potassium bromate treatment predominantly causes large deletions, but not GC>TA transversion in human cells. *Mutat. Res.* 619(1-2):113-23.

Lue, J.N., Johnson, C.E., Edwards, D.L. 1988 Bromate poisoning from ingestion of professional hair-care neutralizer. *Clin. Pharm.* 7:66-70 [cité dans USEPA, 2001a].

Mack, R.B. 1988. Round up the usual suspects. Potassium bromate poisoning. *N. C. Med. J.* 49:243-245 [cité dans USEPA, 2001a]

Markert, B. 1994. The biological system of the elements (BSE) for terrestrial plants (glycophytes). *Sci. Total. Environ.* 155:221-228.

Matsumoto, I., Morizono, T., Paparella, M.M. 1980. Hearing loss following potassium bromate: two case reports. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 88:625-629 [cité dans USEPA, 2001a]

Matsuoka, A., Yamazaki, N., Suzuki, T., Hayashi, M., Sofuni, T. 1992. Evaluation of the micronucleus test using a Chinese hamster cell line as an alternative to the conventional in vitro chromosomal aberration test. *Mutat. Res.* 272(3):223-236.

Matsushima, Y., Takamura, N., Imazawa, T., Kurokawa, Y., Hayashi, Y. 1986. Lack of carcinogenicity of potassium bromate after subcutaneous injection to newborn mice and newborn rats. *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ.* 33:22-26

Mattioli F, Martelli A, Gosmar M, Garbero C, Manfredi V, Varaldo E, Torre GC, Brambilla G. 30 oct. 2006. DNA fragmentation and DNA repair synthesis induced in rat and human thyroid cells by chemicals carcinogenic to the rat thyroid. *Mutat. Res.* 609(2):146-153

McDorman, K.S., Hooth, M.J., Starr, T.B., Wolf, D.C. 2003a. Analysis of preneoplastic and neoplastic renal lesions in Tsc2 mutant Long_Evans (Eker) rats following exposure to a mixture of drinking water disinfection by-products. *Toxicology* 187:1-12.

- McDorman, K.S., Chandra, S., Hooth, M.J., Hester, S.D., Schoonhoven, R., Wolf, D.C. 2003b. Induction of transitional cell hyperplasia in the urinary bladder and aberrant crypt foci in the colon of rats treated with individual and a mixture of drinking water disinfection by-products. *Toxicol. Pathol.* 31:235-242.
- McDorman, K.S., Pachkowski, B.F., Nakamura, J., Wolf, D.C., Swenberg, J.A. 2005. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chemico-Biol. Interactions* 152:107-117.
- McLaren, J., Boulikas, T., Vamvakas, S. 1994. Induction of poly(ADP-ribosyl)ation in the kidney after in vivo application of renal carcinogens. *Toxicology* 88:101-112
- Moll, D.M., Krasner, S.W. 2002. Information collection rule data analysis, Chapter 9: Bromate occurrence in disinfected water. Denver (CO) : American Water Works Association Research Foundation (AWWARF).
- Murata, M., Bansho, Y., Inoue, S., Ito, K., Ohnishi, S., *et al.* 2001. Requirement of glutathione and cysteine in guanine-specific oxidation of DNA by carcinogenic potassium bromate. *Chem. Res. Toxicol.* 14(6):678-85.
- Nakajima, M., Kitazawa, M., Oba, K., Kitagawa, Y., Toyoda, Y. 1989. Effect of route of administration in the micronucleus test with potassium bromate. *Mutat. Res.* 223:399-402.
- Nakano, K., Okada, S., Toyokuno, S., Midorikawa, O. 1989. Renal Changes induced by Chronic Oral administration of Potassium Bromate or Ferric Nitritotriacetate in Wistar Rats. *Jpn Arch. Intern. Med.* 36(2):41-48.
- [NCI] National Chemical Inventories [base de donnée sur cédérom]. 2007. Issue 1. Columbus (OH): American Chemical Society, Chemical Abstracts Service. [cité en 2007]. Accès : <http://www.cas.org/products/cd/nci/require.html>
- Neely, W.B., Blau, G.E. 1985. Environmental Exposure from Chemicals. Boca Raton (FL) : CRC Press.
- Nesslany, F., Zennouche, N., Simar-Meintières, S., Talahari, I., Nkili-Mboui, E.N., Marzin, D. 2007. *In vivo* Comet assay on isolated kidney cells to distinguish genotoxic carcinogens from epigenetic carcinogens or cytotoxic compounds. *Mutat. Res.* 630(1-2):28-41
- [NTP] National Toxicology Program (É.-U.) 1996. Sodium bromate: Short Term Reproductive and Developmental Toxicity Study when administered to Sprague-Dawley Rats in the Drinking Water. Research Triangle Park (NC): Department of Health and Human Services, National Toxicology Program. Report number NTP-RDGT-94-007. NIEHS Publication No. NIEHS-N01-ES-15323.
- [NTP] National Toxicology Program (É.-U.) 2007. National Toxicology Program report on the toxicology studies of sodium bromate (CAS no. 7789-38-0) in genetically modified (FVB Tg.AC hemizygous) mice (dermal and drinking water studies) and carcinogenicity studies of sodium bromate in genetically modified [B6.129-Trp53tm1brd (N5) haploinsufficient] mice (drinking water studies) Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program.. Report number NTP GMM 6. NIH Publication No. 07-4423. Accès : http://ntp.niehs.nih.gov/files/GMM6_FINAL_Web.pdf
- [OMS] Organisation mondiale de la Santé. 2005. Bromate in drinking-water. Background document for the development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Genève (Suisse):Organisation mondiale de la Santé.
- OMS/SDE/WSH/05.08/78. Accès : http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/bromate030406.pdf

PAN Pesticide Database [en ligne]. c2000-2010. Version 9. Potassium bromide, CAS RN 7758-02-3. San Francisco (CA) : Pesticide Action Network. Accès : http://www.pesticideinfo.org/List_AquireAll.jsp?Rec_Id=PC35238 [consultée le 20 juillet 2010]

Parker, W.A., Barr, J.R. 1951. Potassium bromate poisoning. *Br. Med. J.* 1:1363 [cité dans USEPA, 2001a]

Parsons, J.L., Chipman, J.K. 2000. The role of glutathione in DNA damage by potassium bromate in vitro. *Mutagenesis* 15(4):311-316.

[PISSC] Programme international sur la sécurité des substances chimiques. 2000. Disinfectants and disinfectant by-products. Genève (CH). Organisation mondiale de la santé. (Critère d'hygiène de l'environnement n° 216). Financé conjointement par le Programme des Nations-Unies pour l'environnement, l'Organisation internationale du travail et l'Organisation mondiale de la santé, dans le cadre du Programme interorganisations pour la gestion rationnelle des produits chimiques.

Platel, A., Nessler, F., Gervais, V., Marzin, D. 2009. Study of oxidative DNA damage in TK6 human lymphoblastoid cells by use of the in vitro micronucleus test: Determination of No-Observed-Effect Levels. *Mutat. Res.* 678(1):30-37.

Plewa, M.J., Kargalioglu, Y., Vanker, D., Minear, R.A., Wagner, E.D. 2002. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ. Mol. Mutagen.* 40(2):134-142.

Poul, J.M., Huet, S., Godard, T., Sanders, P. 2004. Lack of genotoxicity of potassium iodate in the alkaline comet assay and in the cytokinesis-block micronucleus test. Comparison to potassium bromate. *Food Chem. Toxicol.* 42(2):203-209.

Prival MJ, Zeiger E. 1998. Chemicals mutagenic in *Salmonella typhimurium* strain TA1535 but not in TA100. *Mutat Res* 412:251-260.

Quick, C.A., Chole, R.A., Mauer, S.M. 1975. Deafness and renal failure due to potassium bromate poisoning. *Arch. Otolaryngol.* 101:494-495 [cité dans USEPA, 2001a].

Robbiano, L., Carrozzino, R., Porta Puglia, C., Corbu, C., Barambilla, G. 1999. Correlation between Induction of DNA Fragmentation and Micronuclei Formation in Kidney Cells from Rats and Humans and Tissue-Specific Carcinogenic Activity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 161:153-159.

Rodgers, G.A. 1980. Evaluation of potential substrates to monitor respiratory nitrate reductase activity in soils. *J. Soil. Sci.* 31:387-395.

Rossmann, R., Barres, J. 1988. Trace element concentrations in near-surface waters of the Great Lakes and methods of collection, storage and analysis. *J. Great Lakes Res.* 14(2):188-204.

Sai, K., Takagi, A., Umemura, T., Hasegawa, R., Kurokawa, Y. 1991. Relation of 8-hydroxydeoxyguanosine formation in rat kidney to lipid peroxidation, glutathione level and relative organ weight after a single administration of potassium bromate. *Jpn J. Cancer Res.* 82(2):165-169.

Sai, K., Hayashi, M., Takagi, A., Hasegawa, R., Sofuni, T., Kurokawa, Y. 1992a. Effects of antioxidants on induction of micronuclei in rat peripheral blood reticulocytes by potassium bromate. *Mutat. Res.* 269(1):113-118.

Sai, K., Umemura, T., Takagi, A., Hasegawa, R., Kurokawa, Y. 1992b. The protective role of glutathione, cysteine and vitamin C against oxidative DNA damage induced in rat kidney by potassium bromate. *Jpn J. Cancer Res.* 83(1):45-51.

Sai, K., Tyson, C.A., Thomas, D.W., Dabs, L.E., Hasegawa, R., Kurokawa, Y. 1994. Oxidative DNA damage induced by potassium bromate in isolated rat renal proximal tubules and renal nuclei. *Cancer Letters* 87(1):1-7.

Santé Canada. 1994. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. Ottawa (ON): Santé Canada, Direction de la santé environnementale. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/contaminants/approach/approach-fre.pdf

Santé Canada. 1998. Bromate. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada [en ligne]. 1998. Ottawa (ON): Santé Canada. Accès : <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/bromate/index-fra.php>

Santé Canada. 2007. Liste critique des ingrédients dont l'utilisation est restreinte ou interdite dans les cosmétiques – Mars 2007 [Internet]. Ottawa (ON): Santé Canada, Sécurité des produits de consommation. [cite le 4 nov 2008]. Accès : http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/person/cosmet/info-ind-prof/_hot-list-critique/hotlist-liste-fra.php

Sasaki, M., Sugiyama, K., Yoshida, M.A., Abe, S. 1980. Cytogenetic effects of 60 chemicals on cultured human and Chinese hamster cells. *Kromosomo (Tokyo)* 2(20):574-584.

Sasaki, Y.F., Nishidate, E., Izumiyama, F., Matsusaka, N., Tsuda, S. 1997. Simple detection of chemical mutagens by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow). *Mutat. Res.* 391(3):215-31.

[SDC] Système de déclaration des cosmétiques. 2008. Renseignements provenant de la Division des cosmétiques de Santé Canada.

Sekihashi, K., Sasaki, T., Yamamoto, A., Kawamura, K., Ikka, T., Tsuda, S., Sasaki, Y.F. 2001. A comparison of intraperitoneal and oral gavage administration in comet assay in mouse eight organs. *Mutat. Res.* 493(1-2):39-54.

Smith, C.C., O'Donovan, M.R., Martin, E.A. 2006. hOGG1 recognizes oxidative damage using the comet assay with greater specificity than FPG or ENDOIII. *Mutagenesis* 21(3):185-190

Smith, R.M., Martell, A.E. 2004. Critical constants for metal complexes [base de données sur CD-ROM]. NIST Standard Reference database 46 Version 8. Gaithersburgh (MD) : U.S. Department of Commerce, National Institute of Standards and Technology. [mise à jour en 2004]. Accès : <http://www.nist.gov/srd/nist46.htm>

Speit, G., Haupter, S., Schütz, P., Kreis, P. 1999. Comparative evaluation of the genotoxic properties of potassium bromate and potassium superoxide in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* 439:213-221

Takamura, N., Kurokawa, Y., Matsushima, Y., Imazawa, T., Onodera, H., Hayashi, Y. 1985. Long-term oral administration of potassium bromate in male Syrian golden hamsters. *Tohoku Daigaku* 32(1-4):43-46

Takeno, N. 2005. Atlas of Eh-pH diagrams – Intercomparison of thermodynamic databases. Tokyo (JP). National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Geological Survey of Japan Open File Report No.419. 285 pages.

Tipping, E. 2002. Cation binding by humic substances. Cambridge (Royaume-Uni) : Cambridge University Press. 434 p.

[TRI] Toxics Release Inventory [base de données sur internet]. 2009. TRI Explorer 4.9. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. [cited 2009 Sept]. Accès : <http://www.epa.gov/triexplorer/>

Umemura, T., Sai, K., Takagi, A., Hasegawa, R., Kurokawa, Y. 1993. A possible role for cell proliferation in potassium bromate (KBrO₃) carcinogenesis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 119:463-469

Umemura, T., Sai, K., Takagi, A., Hasegawa, R., Kurokawa, Y. 1995. A possible role for oxidative stress in potassium bromate (KBrO₃) carcinogenesis. *Carcinogenesis* 16:593-597.

Umemura, T., Takagi, A., Sai, K., Hasegawa, R., Kurokawa, Y. 1998. Oxidative DNA damage and cell proliferation in kidneys of male and female rats during 13-weeks exposure to potassium bromate (KBrO₃). *Arch. Toxicol.* 72:264-269

Umemura, T., Kitamura, Y., Kanki, K., Maruyama, S., Okazaki, K., *et al.* 2004. Dose-related changes of oxidative stress and cell proliferation in kidneys of male and female F344 rats exposed to potassium bromate. *Cancer Sci.* 95:393-398

Umemura, T., Kanki, K., Kuroiwa, Y., Ishii, Y., Okano, K., Nohmi, T., Nishikawa, A., Hirose, M. 2006. In vivo mutagenicity and initiation following oxidative DNA lesion in the kidneys of rats given potassium bromate. *Cancer Sci.* 97:829-835

Umemura, T., Tasakia, M., Kijima, A., Okamura, T., Inouea, T., Ishii, Y., Suzukia, Y., Masuib, N., Nohmic, T., Nishikawa, A. 2009. Possible participation of oxidative stress in causation of cell proliferation and in vivo mutagenicity in kidneys of gpt delta rats treated with potassium bromate. *Toxicology* 257:46-52

[USEPA] United States Environmental Protection Agency. 2001a. Toxicological review of bromate, in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS) March 2001. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. Report No.: EPA/635/R-01/002. Accès : <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/1002-tr.pdf>

[USEPA] United States Environmental Protection Agency. 2001b. Bromate (CAS RN 15541-45-4) Washington (DC) : USEPA, Integrated Risk Information System (IRIS). [consulté en octobre 2009]. Accès : http://www.epa.gov/ncea/iris/search_keyword.htm

[US FDA] US Food and Drug Administration. 2009a. Cereal Flours and Related Products: bromated flour and enriched bromated flour [Internet]. Rockland (MD) : US FDA, Center for Food Safety and Applied Nutrition. [consulté en janvier 2010]. Code of Federal Regulations Title 21, Vol. 3, sections 137 155 and 137 160. Accès : http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2009/aprqr/pdf/21cfr137.165.pdf

[US FDA] US Food and Drug Administration. 2009b. Cereal Flours and Related Products: bromated whole wheat flour [Internet]. Rockland (MD) : US FDA, Center for Food Safety and Applied Nutrition. [consulté en janvier 2010]. Code of Federal Regulations Title 21, Vol. 3, sections 137 205. Accès : http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2009/aprqr/pdf/21cfr137.205.pdf

[US FDA] US Food and Drug Administration. 2009c. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption [Internet]. Rockland (MD) : US FDA, Center for Food Safety and Applied Nutrition. [consulté en jan. 2010]. Code of Federal Regulations Title 21, Vol. 3, sections 137 205. Accès : http://edocket.access.gpo.gov/cfr_2009/aprqr/pdf/21cfr137.205.pdf

Warshaw, B.L., Carter, M.C., Hymes, L.C., Bruner, B.S., Rauber, A.P. 1985 Bromate poisoning from hair permanent preparations. *Pediatrics* 76(6):975-978 [cité dans USEPA, 2001a]

Water Research Foundation. 2009. Hypochlorite - An Assessment of Factors That Influence the Formation of Perchlorate and Other Contaminants. Denver (CO) : Water Research Foundation. (Report 4147).

Watanabe, T., Abe, T., Satoh, M., Oda, Y., Takada, T., Yanagihara, T. 1992. Two children with bromate intoxication due to ingestion of the second preparation for permanent hair waving. *Acta Paediatr. Jpn* 34(6):601-605 [cité dans USEPA, 2001a]

Weinberg, H.S., Delcomyn, C.A., Unnam, V. 2003. Bromate in chlorinated drinking waters: Occurrence and implications for future regulation. *Environmental science & technology* 37:3104-3110.

[WHAM] Windermere Humic Aqueous Model [equilibrium chemical speciation for natural waters]. 2001. Version 6.0. Lancaster (GB): Centre for Ecology and Hydrology. Accès : http://windermere.ceh.ac.uk/aquatic_processes/wham/index.html

Wolf, D.C., Crosby, L.M., George, M.H., Kilburn, S.T., Moore, T.M., Miller, R.T., DeAngelo, A.B. 1998. Time-and Dose-Dependent Development of Potassium Bromate-Induced Tumors in Male Fischer 344 Rats. *Toxicologic Pathology* 26(6):724-729.

Yamaguchi, T., Wei, M., Hagihara, N., Omoria, M., Wanibuchi, H., Fukushima, S. 2008. Lack of mutagenic and toxic effects of low dose potassium bromate on kidneys in the Big Blue rat. *Mutat. Res.* 652:1-11.

Young, Y.H., Chuu, J.J., Liu, S.H., Lin-Shiau, S.Y. 2001. Toxic Effects of potassium bromate and thioglycolate on vestibuloocular reflex systems of guinea pigs and humans. *Toxicology and Applied Pharmacology* 177:103-111.

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. 1992. Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 19(Suppl 21):2-141.

Annexe 1 : Détails de la modélisation avec WHAM VI et descriptions des types d'eau utilisés

La spéciation du bromate en phase dissoute a été déterminée à l'aide du modèle Windermere Humic Aqueous Model (WHAM, 2001; Tipping, 2002). Les conditions d'exécution du modèle sont décrites ci-dessous :

- Les constantes thermodynamiques pour les interactions des ligands métalliques inorganiques ont été obtenus de la base de données de références standard 46 du National Institute of Standards and Technology (NIST) (Smith et Martell, 2004).
- Les constantes étaient disponibles pour les complexes avec l'argent, le fer, le barium, le lithium, le sodium, le potassium et le cadmium.
- Les constantes ont été corrigées pour une force ionique de 0 à l'aide de l'équation Debye-Hückel, afin de produire une base de données thermodynamiques utilisables par le WHAM.
- Toutes les concentrations chimiques ont été converties en moles par litre avant d'être saisies dans la feuille de calcul de WHAM.
- Les concentrations de carbone inorganique dissous ont été saisies dans la feuille de calcul à titre de concentrations de CO_3^{2-} (Tableau A1.1).

Tableau A1.1. Caractéristiques physico-chimiques de l'eau de surface utilisée pour modéliser la spéciation du bromate en solution.^a

Type d'eau	N	Carbone inorganique dissous	Cl ⁻²	SO ₄ ²⁻²	pH ²	Ca ²	Mg ²
Lac Ontario 10 %	variable 17 à 85	1,71×10 ⁻⁴	7,02×10 ⁻⁵	3,21×10 ⁻⁵	7,3	9,22×10 ⁻⁵	3,55×10 ⁻⁵
Na ^b	K ^b	Ag ^c	Fe ^c	Ba ^c	Li ^c	BrO ₃ ⁻⁴	DOC ^b
Concentration moyenne (mol/L)							(mg/L)
5,7×10 ⁻⁵	4,22×10 ⁻⁶	6,67×10 ⁻¹³	8,06×10 ⁻¹⁰	1,13×10 ⁻⁸	2,88×10 ⁻⁸	8,55×10 ⁻⁶	~ 1

Abréviations : COD : Carbone organique dissous.

¹ Toutes les valeurs sont pour la phase dissoute

² Source : Borgmann *et al.* (2005).

³ Source : Rossman et Barres (1988).

⁴ Source : Environnement Canada (2007). La concentration en bromate est la CL₅₀ obtenue d'un test de toxicité aigu de 7 jours avec l'amphipode *Hyalella azteca* exposé au bromate dans 10 % d'eau du lac Ontario.

Annexe 2 : Sommaire de rigueur d'études

Formulaire pour sommaire de rigueur d'études pour la toxicité aquatique				
N°	Question	Pondération	Oui/non	Précisions
1	Environnement Canada. 2007. Information technique – Feuilles de calcul de catégorisation : Substances inorganiques. Gatineau (Qc) : Environnement Canada, Division des substances existantes. Disponible sur demande. [publié en avril 2007 sur CD-ROM, intitulé Programme des substances existantes]. Disponible sur demande à : Division des substances existantes, Environnement Canada. Ottawa. K1A 0H3.			
2	Identité de la substance : n° CAS	s. o.	O	7789_38_0
3	Identité de la substance : nom(s) chimique(s)	s. o.	O	Bromate de sodium
4	Composition chimique de la substance	2	O	NaBrO ₃
5	Pureté chimique	1	O	De qualité réactif
6	Indication de la persistance/stabilité de la substance en milieu aqueux?	1	O	Stable
Méthode				
7	Référence	1	O	Borgmann <i>et al.</i> , 2005. CTE 24 : 641.
8	Méthode normalisée (OCDE, UE, nationale, ou autre)?	3	N	
9	Justification de la méthode ou du protocole non normalisé employé, le cas échéant	2	O	mis au point précisément pour permettre de tester une grande quantité de composés en peu de temps
10	BPL (bonnes pratiques de laboratoire)	3	O	
Organisme d'essai				
11	Identité de l'organisme : nom	s. o.		<i>Hyalella azteca</i>
12	Indication du nom latin ou des deux noms (latin et commun)?	1	O	
13	Âge ou stade biologique de l'organisme d'essai	1	O	Hyalella âgée de 24 h
14	Longueur et/ou poids	1		n.d.
15	Sexe	1		n.d.
16	Nombre d'organismes par répétition	1	O	15 individus
17	Charge en organismes	1	O	15 dans 400 mL d'eau d'essai
18	Type de nourriture et périodes d'alimentation au cours de la période d'acclimatation	1	O	
Conception et conditions des essais				
19	Type d'essai (toxicité aiguë ou chronique)	s. o.	O	Toxicité aiguë
20	Type d'expérience (en laboratoire ou sur le terrain)	s. o.	O	En laboratoire
21	Voies d'exposition (nourriture, eau, les deux)	s. o.	O	eau et aliments

Formulaire pour sommaire de rigueur d'études pour la toxicité aquatique				
N°	Question	Pondération	Oui/non	Précisions
22	Durée de l'exposition	s. o.	O	7 jours
23	Témoins négatifs ou positifs (préciser)	1	O	Négative
24	Nombre de répétitions (y compris les témoins)	1	O	deux
25	Des concentrations nominales sont-elles indiquées?	1	O	
26	Des concentrations mesurées sont-elles indiquées?	3	N	
27	Type de nourriture et périodes d'alimentation durant les essais à long terme	1	O	2,5 mg de nourriture pour poissons TetraMin en flocons
28	Les concentrations ont-elles été mesurées périodiquement (spécialement dans les essais de toxicité chronique)?	1	N	
29	Les conditions du milieu d'exposition pertinentes pour la substance sont-elles indiquées? (p. ex. : pour la toxicité des métaux – pH, COD/COT, dureté de l'eau, température)	3	O	10 % d'eau du Lac Ontario; pH : 7,37; COD : < 1 mg/L; Ca : 3,6 mg/L; T : 25 °C
30	Photopériode et intensité de l'éclairage	1	O	16:8 h L/D
31	Préparation de solutions mères et de solutions d'essai	1	O	
32	Un agent émulsionnant ou stabilisant a-t-il été employé si la substance était peu soluble ou instable?	1		n.d.
33	Si un agent émulsionnant ou stabilisant a été employé, sa concentration est-elle indiquée?	1		n.d.
34	Si un agent émulsionnant ou stabilisant a été employé, des données sont-elles fournies sur son écotoxicité?	1		n.d.
35	Intervalles des contrôles analytiques	1	N	
36	Méthodes statistiques utilisées	1	O	Méthode Spearman-Karber agréée
Renseignements d'intérêt pour la qualité des données				
37	Le paramètre déterminé est-il directement attribuable à la toxicité de la substance, non à l'état de santé des organismes (p. ex., lorsque la mortalité des témoins est > 10 %) ou à des facteurs physiques (p. ex., « effet d'ombrage »)?	s. o.	O	Le taux de survie chez les témoins était très bon.
38	L'organisme d'essai convient-il à l'environnement au Canada?	3	O	Largement distribué au Canada.

Formulaire pour sommaire de rigueur d'études pour la toxicité aquatique				
N°	Question	Pondération	Oui/non	Précisions
39	Les conditions d'essai (pH, température, OD, etc.) sont-elles typiques pour l'organisme d'essai?	1	O	Peut se trouver dans des eaux très diluées au Canada.
40	Le type et la conception du système (statique, semi-statique, dynamique; ouvert ou fermé; etc.) correspondent-ils aux propriétés de la substance et à la nature ou aux habitudes de l'organisme?	2	O	Substance très soluble.
41	Le pH de l'eau d'essai était-il dans la plage des valeurs typiques de l'environnement au Canada (6 à 9)?	1	O	
42	La température de l'eau d'essai était-elle dans la plage des valeurs typiques de l'environnement au Canada (5 à 27 °C)?	1	O	
43	La valeur de la toxicité était-elle inférieure à celle de la solubilité de la substance dans l'eau?	3	O	Solubilité du NaBrO ₃ : 420 g/L
Résultats				
44	Valeurs de la toxicité (fournir paramètres et valeurs)	s. o.	s. o.	CL50 7 jours = 0,683 mg/L basé sur le Br (1,093 mg BrO ₃ /L)
45	Autres paramètres indiqués – p. ex., FBC/FBA, CMEO/CSEO (préciser)?	s. o.	N	
46	Autres effets nocifs indiqués (p. ex., carcinogénicité, mutagénicité)?	s. o.	N	
47	Note : ... %	81,8		
48	Code de fiabilité d'Environnement Canada :	1		
49	Catégorie de fiabilité (élevée, satisfaisante, faible) :	Confiance élevée		
50	Remarques	<p><i>Il s'agit d'un programme d'essai sur la toxicité avec la <i>Hyalella azteca</i> dirigé par Uwe Borgmann, Ph.D., de l'Institut national de recherche sur les eaux, Environnement Canada, Burlington, Ont.. Ce programme a fourni une importante source de données pour déterminer la toxicité inhérente des substances pendant la catégorisation des substances de la LIS.</i></p> <p><i>L'essai de 7 jours n'est pas une méthode standard. Il comprend de nombreuses techniques standard, mais il a été mis au point précisément pour permettre de tester une grande quantité de composés en peu de temps. Les bonnes pratiques de laboratoire ont été respectées.</i></p>		

Annexe 3 : Résumé des données sur les effets pour le bromate de potassium

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
Essais sur des animaux de laboratoire et <i>in vitro</i>	
Toxicité aiguë	<p>Plus faible DL (intra-gastrique)₅₀ (souris) = 214,4 mg BrO₃⁻/kg p.c. (Kurokawa <i>et al.</i>, 1990). [études supplémentaires : Nakajima <i>et al.</i>, 1989; Kurata <i>et al.</i>, 1992]</p> <p>DMENO orale la plus faible (intra-gastrique) (Rats) = 229,8 mg BrO₃⁻/kg p.c. d'après les tubules régénératives basophiles et l'accumulation localisée de gouttelettes éosinophiles dans les tubules proximales des rats mâles survivants (1 rat mâle sur 5 est mort au 6^e jour) après un dosage intra-gastrique par voie orale (Kurata <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>[Études supplémentaires : Fujie <i>et al.</i>, 1988; Kurokawa <i>et al.</i>, 1987; Umemura <i>et al.</i>, 2004]</p>
Dose toxique à court terme pour l'exposition répétée	<p>DMENO minimale par voie orale (rats) = 6,4 mg/kg par jour en bromate d'après la dégénération liée à la dose des tubules proximales chez les rats.</p> <p>Bromate de potassium administré à des rats F344 mâles et femelles à des doses de 0, 1,6, 3,2, 6,4, 13,4, 26,8, 53,6 mg-pc/kg par jour en bromate, Santé Canada, 1994) dans de l'eau potable (cinq par sexe par groupe) pendant 4 semaines. Les auteurs ont indiqué qu'une dégénération liée à la dose des tubules proximales a été observée chez les rats mâles à des doses de 60 mg-pc/L et plus. Aucune néphrotoxicité manifeste n'a été observée chez les femelles. On a observé une augmentation de la prolifération des cellules dans les tubules contournées proximales à des doses de 30 mg/L et plus chez les mâles, et à des doses de 125 mg/L et plus chez les femelles. Une augmentation de la alpha-2u globuline a été observée chez les mâles seulement, à des doses de 125 mg/L et plus, alors que les niveaux de créatinine dans le sérum ont aussi augmenté seulement chez les mâles, à des doses de 250 mg/L et plus (Umemura <i>et al.</i>, 2004).</p> <p>[Études supplémentaires : Kawana <i>et al.</i>, 1991; McDorman <i>et al.</i>, 2005; Kurokawa <i>et al.</i>, 1990; Umemura <i>et al.</i>, 1993; Matsushima <i>et al.</i>, 1986; Chuu <i>et al.</i>, 2000; Young <i>et al.</i>, 2001]</p>
Toxicité subchronique	<p>DMEO par voie orale (rats) = 1,3 mg BrO₃⁻/kg/jour d'après une dégénération hyaline importante des cellules de l'épithélium dans les reins.</p> <p>Bromate de potassium administré à des rats transgéniques mâles à des doses de 0, 0,02, 0,2, 2, 8, 30, 125, 500 ppm dans de l'eau potable (équivalent à des doses de 0,00019, 0,0010, 0,0090, 0,10, 0,41, 1,3, 5,6, 33,4 mg/kg p.c. par jour en bromate)(cinq par groupe) pendant 16 semaines. Les poids corporels ont diminué et les poids relatifs des reins ont été augmentés dans le groupe des doses élevées. La dégénération hyaline des cellules de l'épithélium dans les reins (témoins à 0/5, 30 mg/L, 5/5, p<0,01 125 mg/L, 5/5, p<0,01, 500 mg/L, 5/5, p<0,01) a été observé à des doses de 30 ppm et plus. Une dilatation des tubules, une régénération et une fibrose tubulaire, et une infiltration cellulaire inflammatoire ont toutes été observées à des doses de 125 mg/L et plus. Le nombre peu élevé d'animaux réduit la confiance à l'égard de cette détermination de DMEO. (Yamaguchi <i>et al.</i>, 2008).</p> <p>DMENO par voie orale (souris) : 8,4 mg/kg p.c. par jour en bromate, d'après une augmentation importante de l'incidence d'hypertrophie des cellules folliculaires chez les mâles après 43 semaines de traitement au bromate de sodium dans de</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>l'eau potable.</p> <p>Bromate de sodium administré à des doses de 0, 80, 400 et 800 mg/L dans de l'eau potable à des souris mâles et femelles hemizygotes Tg.AC (15 par sexe par groupe, équivalent à 0, 10/11,5, 48,2/55,1, 98,8/113,3 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les souris mâles et femelles) pendant 27 semaines. Diminution du poids corporel moyen observé à des doses de 400 et 800 mg/L chez les mâles et chez les femelles. Augmentation de l'incidence de l'appauvrissement des cellules folliculaires et sécrétoires dans les groupes de mâles et de femelles traités à des doses de 400 et 800 mg/L. Augmentation de l'infiltration de lymphocytes dans la thyroïde observée chez les femelles de ces deux groupes également. Dans les reins, on a observé une augmentation importante d'incidence de néphropathies dans tous les groupes de dosage mâles et dans les groupes à 400 et à 800 mg/L chez les femelles. De plus, l'incidence de dégénération tubulaire rénale a été observée dans les deux groupes à dosage élevé chez les mâles et les femelles, les femelles démontrant aussi une incidence accrue d'hypertrophie tubulaire rénale. On a aussi observé une augmentation importante d'incidence d'hypertrophie de l'hypophyse chez les femelles du groupe à dosage élevé. Une incidence accrue d'hyperplasie lymphoïde a aussi été observée dans les groupes de femelles traitées à 80 et 800 mg/L. Les paramètres hématologiques ont été altérés chez les mâles et les femelles, mais les auteurs ont jugé que la plupart de ces effets étaient minimes (inférieurs ou équivalent à 10 %). Toutefois, une augmentation importante de réticulocytes a été observée et a été jugée biologiquement pertinente.</p> <p><i>Reins :</i> Néphropathie : Mâles : témoins : 1/15, 80 mg/L : 7/15, p<0,05, 400 mg/L : 10/15, p<0,01, 800 mg/L : 14/15, p<0,01 Femelles : témoins : 2/15, 400 mg/L : 10/15, p<0,01, 800 mg/L : 13/15, p<0,01</p> <p>Dégénération tubulaire rénale : Mâles : témoins : 0/15, 800 mg/L : 10/15, p<0,01 Femelles : témoins : 0/15, 800 mg/L : 8/15, p<0,01</p> <p>Hypertrophie tubulaire rénale : Femelles : témoins : 0/15, 400 mg/L : 5/15, p<0,05, 800 mg/L : 12/15, p<0,01</p> <p><i>Thyroïde</i> Hypertrophie des cellules folliculaires : Mâles : témoins : 1/15, 400 mg/L : 12/15, p<0,01, 800 mg/L : 15/15, p<0,01 Femelles : témoins : 2/15, 400 mg/L : 11/13, p<0,01, 800 mg/L : 13/15, p<0,01</p> <p>Appauvrissement des cellules sécrétoires folliculaires : Mâles : témoins : 4/15, 400 mg/L : 15/15, p<0,01, 800 mg/L : 15/15, p<0,01 Femelles : témoins : 7/15, 400 mg/L : 11/13, p<0,05, 800 mg/L : 14/15, p<0,01)</p> <p>Infiltration de lymphocytes : Femelles : témoins : 0/15, 400 mg/L : 5/13, p<0,05, 800 mg/L : 11/15, p<0,01</p> <p><i>Hypophyse</i> Hypertrophie de l'hypophyse : Femelles : témoins : 0/15, 800 mg/L : 6/15, p<0,01</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Bromate de sodium administré à des doses of 0, 80, 400 et 800 mg/L dans de l'eau potable à souris mâles et femelles hemizygotés Tg.AC (10 par sexe par groupe, équivalent à 0, 8,4/11,5, 39,8/49,8 et 100,3/11,6,4 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les souris mâles et femelles) pendant 43 semaines. Le poids corporel moyen a été affecté dans les groupes de dosage à 400 et 800 mg/L chez les mâles et dans les groupes de dosage à 80 et 800 mg/L chez les femelles. On a observé une augmentation importante d'incidence d'hypertrophie des cellules folliculaires dans tous les groupes des mâles et des femelles. On a aussi observé l'incidence d'infiltration de lymphocytes dans la thyroïde chez les mâles à doses élevées et chez les femelles à des doses de 400 et 800 mg/L. Enfin, on a aussi observé une incidence d'appauvrissement des cellules sécrétoires folliculaires dans tous les groupes de mâles et de femelles. On a aussi observé une augmentation importante d'incidence de dégénération des tubules rénales chez les mâles et les femelles du groupe à dosage élevé. Une dégénération importante de l'épithélium germinale et de l'épididyme des testicules a aussi été observée chez les mâles du groupe à dosage élevé. Les femelles à dosage élevé ont montré une incidence accrue d'effets hypertrophiques à l'hypophyse et d'hyperkératose de l'épithélium du pré-estomac. (NTP, 2007)</p> <p><i>Thyroïde</i></p> <p>Hypertrophie des cellules folliculaires :</p> <p>Mâles : témoins : 0/10, 80mg/L : 6/10, p<0,01, 400 mg/L : 8/10, p<0,01, 800 mg/L : 8/9, p<0,01</p> <p>Femelles : témoins : 0/10, 80mg/L : 8/9, p<0,01, 400 mg/L : 10/10, p<0,01, 800 mg/L : 10/10, p<0,01</p> <p>Appauvrissement des cellules sécrétoires folliculaires :</p> <p>Femelles : témoins : 1/10, 80mg/L : 8/9, p<0,01, 400 mg/L : 9/10, p<0,01, 800 mg/L : 10/10, p<0,01</p> <p>Infiltration de lymphocytes :</p> <p>Mâles : témoins : 0/10, 800 mg/L : 4/9, p<0,05</p> <p>Femelles : témoins : 0/10, 400 mg/L : 7/10, p<0,01, 800 mg/L : 8/10, p<0,01</p> <p><i>Rein</i></p> <p>Dégénération tubulaire rénale :</p> <p>Mâles : témoins : 0/15, 800 mg/L : 8/10, p<0,01</p> <p>Femelles : témoins : 0/10, 800 mg/L : 7/10, p<0,01</p> <p>Hypertrophie tubulaire rénale :</p> <p>Mâles : témoins : 0/10, 800 mg/L : 6/10, p<0,01</p> <p>Femelles : témoins : 0/10, 800 mg/L : 5/10, p<0,05)</p> <p><i>Testicules</i></p> <p>Dégénération de l'épithélium germinale :</p> <p>Mâles : témoins : 0/10, 800 mg/L : 8/10, p<0,01</p> <p>Épididyme :</p> <p>Mâles : témoins : 0/10, 800 mg/L : 7/10, p<0,01</p> <p><i>Hypophyse</i></p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Hypertrophie de l'hypophyse : Femelles : témoins : 0/10, 800 mg/L : 6/10, p<0,01</p> <p>Bromate de sodium administré à des doses de 0, 80, 400 et 800 mg/L dans de l'eau potable à souris mâles et femelles p53 haploïdes semi-dominantes (10-15 par sexe par groupe, équivalent à 0, 6,8/11,0, 33,1/61,0, 62,7/115,3 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les souris mâles et femelles) pendant 27 et 43 semaines. Le taux de survie de tous les groupes était similaire pour les deux études. Le poids corporel moyen était généralement plus élevé chez les femelles traitées des deux études; toutefois les poids corporels des mâles traités étaient similaires à ceux des témoins. Aucune lésion néoplasique ou non néoplasique n'a été observée dans les deux études (NTP, 2007).</p> <p>DMENO par voie cutanée (souris) = 54.2 mg/kg p.c. par jour en bromate, d'après une augmentation importante de l'incidence d'hypertrophie des cellules folliculaires chez les mâles et les femelles, dans les deux études qui ont duré 26 et 39 semaines.</p> <p>Bromate de sodium administré par voie cutanée à des doses of 0, 64, 128 et 256 mg/kg p.c. par jour e (équivalent à 0, 54,2, 108,4, 216,8 mg/kg p.c. par jour en bromate) à souris mâles et femelles hemizygotes Tg.AC (15/sexe/groupe) pendant 26 semaines. Les poids corporels moyens des mâles étaient inférieurs dans le groupe à dosage élevé. Augmentation importante de l'incidence d'hypertrophie des cellules folliculaires dans tous les groupes de mâles et de femelles. Les femelles ont aussi démontré une augmentation importante d'incidence d'appauvrissement des cellules sécrétoires folliculaires et d'infiltration des lymphocytes dans les deux groupes à dosage élevé et dans les groupes à 64 mg/kg p.c. par jour et à 256 mg/kg p.c. par jour respectivement. On a observé une augmentation importante d'incidence de néphropathies dans les groupes à 128 et 256 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et dans les groupes à dosage élevé chez les femelles. Le poids relatif des reins avait aussi augmenté chez les mâles du groupe à dosage élevé. On a observé une augmentation importante de la prolifération des cellules hématopoïétiques chez les femelles des groupes à 128 et 256 mg/kg p.c. par jour. Des altérations minimales aux paramètres hématologiques ont de plus été recensées.</p> <p><i>Rein</i> Néphropathie : Mâles : témoins : 8/15, 128 mg/kg p.c. par jour : 14/15, p<0,05, 256 mg/kg p.c. par jour : 14/15, p<0,05 Femelles : témoins : 8/15, 256 mg/kg p.c. : 15/15, p<0,01</p> <p><i>Thyroïde</i> Hypertrophie des cellules folliculaires : Mâles : témoins : 0/15, 64 mg/kg p.c. par jour : 7/15, p<0,01, 128 mg/kg p.c. par jour : 10/15, p<0,01, 256 mg/kg p.c. par jour : 14/15, p<0,01 Femelles : témoins : 1/15, 64 mg/kg p.c. par jour : 9/15, p<0,01, 128 mg/kg p.c. par jour : 12/15, p<0,01, 256 mg/kg p.c. par jour : 13/15, p<0,01</p> <p>Appauvrissement des cellules sécrétoires folliculaires : Femelles : témoins : 6/15, 128 mg/kg p.c. par jour : 13/15, p<0,01, 256 mg/kg p.c. par jour : 14/15, p<0,01</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Infiltration de lymphocytes :</p> <p>Femelles : témoins : 0/15, 64 mg/kg p.c. par jour: 6/15, p<0,01, 128 mg/kg p.c. par jour : 3/15, n.s, 256 mg/kg p.c. par jour: 12/15, p<0,01</p> <p>Bromate de sodium administré par voie cutanée à des doses of 0, 64, 128 et 256 mg/kg p.c. par jour (équivalent à 0, 54,2, 108,4, 216,8 mg/kg p.c. par jour en bromate) à souris mâles et femelles hemizygotes Tg.AC (10/sexe/groupe) pendant 39 semaines. Le poids corporel moyen était inférieur dans les groupes de mâles à 128 et 256 mg/kg p.c. par jour et dans tous les groupes de dosage chez les femelles. Comme dans l'étude de 26 semaines, on a observé une augmentation importante de l'incidence d'hypertrophie des cellules folliculaires dans tous les groupes de mâles et de femelles. Augmentation de l'incidence de l'appauvrissement des cellules sécrétoires folliculaires et de l'infiltration de lymphocytes dans les groupes de femelles traitées à des doses de 128 et 256 mg/kg p.c. par jour. Chez les mâles, on a observé une augmentation importante du poids relatif des reins dans tous les groupes, alors que chez les femelles, c'est le poids absolu des reins et la néphropathie qui ont augmenté, dans le groupe à dosage élevé. Enfin, le poids absolu des testicules des mâles et les incidences de dégénération de l'épithélium germinale ont également connus une importante augmentation (NTP, 2007).</p> <p><i>Rein</i></p> <p>Femelles : témoins : 5/9, 256 mg/kg p.c. par jour : 10/10, p<0,05</p> <p><i>Thyroïde</i></p> <p>Hypertrophie des cellules folliculaires :</p> <p>Mâles : témoins : 0/10, 64 mg/kg p.c. par jour : 9/10, p<0,01, 128 mg/kg p.c. par jour: 8/10, p<0,01, 256 mg/kg p.c. par jour : 8/10, p<0,01</p> <p>Femelles : témoins : 1/9, 64 mg/kg p.c. par jour : 9/10, p<0,01, 128 mg/kg p.c. par jour : 9/10, p<0,01, 256 mg/kg p.c. par jour : 10/10, p<0,01</p> <p>Appauvrissement des cellules sécrétoires folliculaires :</p> <p>Mâles : témoins : 5/9, 128 mg/kg p.c. par jour : 10/10, p<0,05, 256 mg/kg p.c. par jour : 10/10, p<0,05)</p> <p>Femelles : témoins : 0/9, 128 mg/kg p.c. par jour: 5/10, p<0,05, 256 mg/kg p.c. par jour : 10/10, p<0,01</p> <p>Infiltration de lymphocytes :</p> <p>Femelles : témoins : 0/9, 128 mg/kg p.c. par jour : 5/10, p<0,05, 256 mg/kg p.c. par jour : 10/10, p<0,01</p> <p><i>Testicules</i></p> <p>Dégénération de l'épithélium germinale :</p> <p>Mâles : témoins : 1/10, 256 mg/kg p.c. par jour : 6/10, p<0,05</p> <p>Bromate de potassium administré à des rats Long Evans mutants Tsc2 à des doses de 0, 0,02 et 0,4 g/L dans de l'eau potable (équivalent à 0, 2,1 et 42,9 mg/kg p.c. par jour en bromate, Santé Canada, 1994) (8 à 10/groupe) pendant 4 à 10 mois. On a observé une augmentation importante des lésions prénéoplasiques (formation des effets/rat) après 4 mois de traitement dans les deux groupes de mâles. Après 10 mois de traitement, ces effets avaient augmenté mais n'étaient pas importants.</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Après 10 mois de traitement, les adénomes et les carcinomes avaient augmenté chez les mâles mais n'étaient pas importants. Chez les femelles, on a observé une augmentation importante de la formation de tubules atypiques après 4 mois de traitement dans le groupe à dosage élevé. Ces paramètres ont tous augmenté mais le degré significatif n'a pas été atteint dans le groupe traité à 0,02 g/L. À dix mois, on a observé une augmentation importante de la formation de tubules atypiques dans tous les groupes de traitement, alors que les hyperplasies atypiques avaient augmenté seulement dans le groupe à 0,4 g/L. Les adénomes et les carcinomes avaient augmenté dans tous les groupes de traitement mais le degré significatif n'avait pas été atteint après 10 mois de traitement chez les femelles. L'absence d'évolution des lésions pré-néoplasiques réduit la confiance à l'égard de ces résultats (McDorman <i>et al.</i>, 2003a).</p> <p>[Études supplémentaires : Kurokawa <i>et al.</i>, 1990; McDorman <i>et al.</i>, 2003b; Arai <i>et al.</i>, 2006]</p>
Toxicité chronique et cancérogénicité	<p>Bioessais sur la cancérogénicité par voie orale (dans l'eau potable) chez les rats :</p> <p>Des rats mâles et femelles F344 (53/sexe/groupe) auxquels on a administré des doses de 0, 250 et 500 ppm de bromate de potassium pendant 110 semaines (équivalent à environ 0, 9,6 et 21,2 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les mâles et 0, 9,6; et 19,5 mg/kg p.c. par jour en bromate). Le gain de poids corporel a diminué dans le groupe des mâles à dosage élevé, le pourcentage de survie a diminué dans les deux groupes de mâles, bien qu'il a diminué en premier dans le groupe à dosage élevé (semaine 60). Aucun effet sur la survie ou sur la diminution du poids corporel n'a été observé chez les femelles. Une augmentation importante de l'incidence des hypernéphromes (mâles : témoins : 3/53, 250 mg/L : 32/53, p<0,001, 500 mg/L : 46/52, p<0,001, femelles : témoins : 0/57, 250 mg/L : 28/50, p<0,001, 500 mg/L : 39/49, p<0,001) a été observé dans tous les groupes de traitement. Il y a eu une augmentation importante chez les rats mâles de l'incidence des mésothéliomes péritonéaux (mâles : témoins : 6/53, 250 mg/L : 17/52, p<0,05, 500 mg/L : 28/46, p<0,001). Les incidences de tumeurs ont augmenté mais pas de manière importante dans la thyroïde (mâles et femelles) (Kurokawa <i>et al.</i>, 1982 et 1983).</p> <p>On a administré à des rats F344 mâles (20 ou 24 rats par groupe) des doses de 0, 15, 30, 60, 125, 250 et 500 mg/L de bromate de potassium (équivalent à 0, 0,7, 1,3, 2,5, 5,6, 12,3 et 33 mg/kg p.c. par jour en bromate) dans de l'eau potable, pendant 104 semaines. Le groupe à dose élevée a connu une diminution du gain de poids corporel et du taux de survie. Avec les doses inférieures à 250 ppm, le taux de survie était comparable à ceux des témoins. On a observé des augmentations proportionnelles à la dose des hypernéphromes (témoins : 0/19, 125 mg/L : 5/24, p<0,05, 250 mg/L : 5/20, p<0,05, 500 mg/L : 9/20, p<0,001), principalement des adénomes, car les adénocarcinomes ont seulement été observés dans le groupe à dose élevée. On a aussi recensé une augmentation liée à la dose du nombre de rats présentant des éléments dysplasiques (degré significatif atteint à 30 mg/L). Le nombre moyen d'hypernéphromes/cm² aux reins a aussi augmenté proportionnellement à la dose (degré significatif atteint à 125 mg/L). On a de plus observé une augmentation de l'incidence de mésothéliomes péritonéaux (témoins : 0/19, 500 mg/L : 15/20, p<0,001) ainsi que d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules folliculaires dans la thyroïde (témoins : 0/16, 500 mg/L : 7/19, p<0,05). Également, on a observé une augmentation liée à la dose des néphropathies des rats âgés en traitement, cependant aucune information sur les doses ou les incidences n'a été fournie. (Kurokawa <i>et al.</i>, 1986a)</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Des rats mâles F344 (50 rats/groupe) ont reçu des doses de 0, 0,02, 0,1, 0,2, 0,4 g/L de bromate de potassium dans l'eau potable (équivalent à 0, 1,1, 6,1, 12,9, 28,7 mg/kg p.c. par jour en bromate pendant 100 semaines. Les auteurs ont déclaré une augmentation importante des incidences proportionnelles à la dose de mésothéliomes (tunique vaginale des testicules), d'hypernéphromes (adénomes et carcinomes) et de tumeurs du follicule thyroïdien (adénomes et adénocarcinomes). Pour les mésothéliomes (témoins : 0/47, 0,02 g/L : 4/49, p = 0,06, 0,1 g/L : 5/49, p<0,05, 0,2 g/L : 10/47, p<0,002, 0,4 g/L : 27/43, p<0,002) le degré significatif a été atteint à des doses supérieures ou égales à 0,1 g/L. Pour les hypernéphromes (témoins : 1/45, 0,1 g/L : 4/47, n.s, 0,2 g/L : 3/39, n.s, 0,4 g/L : 12/45, p<0,002) et les tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde (témoins : 0/36, 0,2 g/L : 4/35, 0,4 g/L : 14/30) le degré significatif a été atteint à des doses supérieures. Pour les trois types de tumeurs, l'incidence avait un degré statistiquement significatif et proportionnel à la dose. Une diminution importante du nombre de survivants a été observée dans les groupes des doses à 0,2 et 0,4 g/L. Le groupe à dose élevée a connu une diminution importante du gain de poids corporel et du poids corporel moyen, ainsi qu'une augmentation importante du poids des reins et de la thyroïde, ainsi que du poids relatif du foie, des reins, de la thyroïde et de la rate. Les groupes à dose élevée ont été euthanasiés et autopsiés à la semaine 94 en raison du taux élevé de mortalité et de morbidité. On a aussi observé une tendance d'augmentation de la consommation d'eau au fur et à mesure que la concentration de bromate de potassium augmentait (DeAngelo <i>et al.</i>, 1998).</p> <p>Dans l'étude ci-dessus, une portion des rats étudiés (doses de 0, 1,1, 6,1, 12,9 et 28,7 mg/kg p.c. par jour en bromate a été euthanasiée aux semaines 12, 26, 52 et 78 du traitement. Les incidences de mésothéliomes testiculaires, d'hypernéphromes et de tumeurs des cellules folliculaires ont tous augmentées de manière importante à la semaine 78, pour la dose à 0,4 g/L. De plus, des augmentations non néoplasiques de l'incidence des hyperplasies urothéliales du bassinet du rein ont aussi été observées à la semaine 78 des groupes à 0,2 et à 0,4 g/L. Également, des concentrations sériques totales de T3 liées et non liées (mais pas de T4 ont été observées dans tous les groupes de traitement (Wolf <i>et al.</i>, 1998).</p> <p>[études supplémentaires : Kurokawa <i>et al.</i>, 1987]</p> <p>Bioessais sur la cancérogénicité par voie orale (dans l'eau potable) chez les souris :</p> <p>On a administré à des doses de 0, 500 et 1 000mg/L (équivalent à 0, 43,5, et 92,2 mg/kg p.c. par jour en bromate) à des souris B6C3F1 mâles et femelles (50/groupe) pendant 78 semaines, suivie d'une période de 26 semaines d'administration d'eau avant analyse. L'étude sur les mâles a été interrompue en raison de bagarres. Le gain de poids corporel a diminué chez les femelles dans le groupe à dose élevée, mais le taux de survie n'a pas été affecté. Aucune augmentation importante d'incidence des tumeurs n'a été observée. Bien que le nombre total de souris porteuses de tumeurs était supérieur dans le groupe à dose élevée (22 sur 47), il n'était pas important (15 sur 46). L'incidence de tumeurs aux reins était similaire chez les groupes traités et non traités. (Kurokawa <i>et al.</i>, 1986b)</p> <p>Des souris mâles B6C3F1 (50/groupe) ont reçu des doses de 0, 0,08, 0,4 et 0,8 g/L de bromate de potassium dans l'eau potable (équivalent à 0, 7, 32,6, 59,9 mg/kg p.c. par jour en bromate) pendant 100 semaines. Les auteurs ont recensé une augmentation statistiquement importante, mais non liée à la dose, d'incidence des</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>tumeurs aux reins (adénomes et carcinomes) après 100 semaines d'exposition. Précisément, une augmentation de l'incidence des hypernéphromes a été recensée chez 5 souris sur 38 ($p < 0,05$) dans le groupe des doses à 0,08 g/L. Les groupes à 0,4 et 0,8 g/L ont aussi montré une augmentation de l'incidence des hypernéphromes (3 sur 41 et 1 sur 44 respectivement), mais lorsqu'on les compare aux témoins (0 sur 40), ces groupes n'ont pas atteint le degré significatif. Les auteurs ont indiqué que puisque l'incidence sous-jacente des tumeurs aux reins pour les souris B6C3F1 est inférieure à 0,5 %, ce résultat est biologiquement important. Aucune altération importante n'a été observée quant au poids corporel final ou aux poids absolu et relatif des organes entre les groupes traités et les témoins. (DeAngelo <i>et al.</i>, 1998)</p> <p>[études supplémentaires : Kurokawa <i>et al.</i>, 1990]</p> <p>Bioessais sur la cancérogénicité par voie orale (dans l'eau potable) chez les hamsters :</p> <p>On a administré à des hamsters de Syrie mâles (20/groupe) des doses de 0, 125, 250, 500 et 2 000 mg/L (équivalent à 0, 20,1, 40,2, 80,4 et 321,6 mg BrO₃⁻/kg/jour, Santé Canada, 1994) pendant 89 semaines. Les incidences d'hypernéphromes (aucune distinction entre les adénocarcinomes et les adénomes) étaient de 2 sur 19, 4 sur 20, 1 sur 17, 0 sur 19 et 0 sur 20 dans les groupes à 2 000, 500, 250, 125 et 0 mg/L, et ce résultat n'a pas atteint le degré significatif. Des éléments dysplastiques ont été trouvés chez 8 animaux auxquels on avait donné du bromate de potassium. Toutes les autres tumeurs semblent être conformes à l'incidence sous-jacente. Les auteurs ont déclaré que l'incidence spontanée d'hypernéphromes chez les hamsters dorés de Syrie était très faible (moins de 1 sur 1 000) et que cette conclusion peut donc être biologiquement significative. Il n'y a pas de différence quant aux délais de survie moyens entre les groupes traités et les témoins. Le groupe à dose élevée présentait des poids corporels moyens nettement inférieurs et des poids absolu et relatif moyens des reins nettement supérieurs. Le poids relatif des reins avait aussi augmenté chez les mâles du groupe à 125 ppm. (Takamura <i>et al.</i>, 1985)</p> <p>Bioessai sur la cancérogénicité alimentaire chez les souris et les rats</p> <p>Des souris mâles et femelles de souche originale Theiller (nombre de souris par groupe non précisé dans l'étude) ont reçu des doses de bromate de potassium de 0, 50 et 75 mg/L (équivalent à 0, 2,8, 4,2 et 0, 3,2, 4,8 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les mâles et les femelles respectivement) pendant 80 semaines. Aucun changement important n'a été observé quant à la mortalité et au poids corporel moyen entre les groupes. Des augmentations proportionnelles à la dose du poids relatif du cerveau, de la thyroïde et des reins ont été observées. Une diminution du poids de l'hypophyse liée à la dose a aussi été observée. Toutefois ces effets étaient minimes. De plus, des augmentations proportionnelles à la dose des niveaux de glycémie ont été observées chez les femelles, mais pas chez les mâles. Aucun changement pathologique n'a été observé chez les animaux traités. Cependant de petites quantités de bromure ont été détectées dans les tissus adipeux, indiquant qu'une certaine quantité de bromate peut être bioaccumulée dans les tissus (Ginocchio <i>et al.</i>, 1978).</p> <p>Des rats mâles et femelles Wistar (nombre de rats par groupe non précisé dans l'étude) ont reçu des doses de bromate de potassium de 0, 50 et 75 mg/L (équivalent à 0, 0,8, 1,2 et 0, 1,1, 1,6 mg/kg p.c. par jour en bromate). Aucune preuve importante de carcinogénicité n'a été observée dans le cadre de cette étude. En outre, aucune bioaccumulation n'a été observée dans les tissus adipeux (Fisher <i>et al.</i>, 1978).</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Bioessais sur la cancérogénicité par voie cutanée (application topique) chez les souris : Des souris Sencar (20/groupe) femelles ont reçu 40 mg/mL de bromate de potassium sur la peau du dos et ont été observées pendant 51 semaines. Aucune tumeur cutanée, aucun carcinome squirrheux ni aucune hyperplasie épidermale n'a été observée. (Kurokawa <i>et al.</i>, 1984).</p> <p>Autres bioessais de cancérogénicité <i>Essai sur l'initiation des tumeurs</i> Des rats F344/NCr mâles (29 ou 39 rats/groupe) ont reçu 229,8 mg/kg p.c. en bromate., en une seule dose intragastrique. Deux semaines après le traitement au bromate de potassium, un régime basal ou un régime à base de barbital sodique qui est un agent promoteur de tumeur aux reins (4 000 mg/L) a été administré. Les rats ont été examinés aux semaines 30, 52 et 104 pour vérifier l'apparition de tumeurs aux reins et de néphrotoxicité. Une diminution de la croissance et une augmentation de la mortalité ont été observées chez le groupe à double administration et dans celui au barbital sodique seulement. Entre les semaines 31 à 52, les incidences d'éléments tubulaires dysplastiques étaient supérieures dans le groupe au barbital sodique seulement, comparativement au groupe à double administration. De plus, entre les semaines 53 à 104, les incidences d'éléments tubulaires dysplastiques étaient similaires dans les deux groupes, celui au barbital sodique seulement présentant une réelle évolution des tumeurs aux reins. Une dose intragastrique unique de bromate de potassium n'a pas été suffisante pour initier la formation de tumeurs aux reins (Kurata <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>Des rats F344 (10 – 15/groupe) ont reçu des doses de 0, 60, 125, 250 et 500 mg/L de bromate de potassium pendant 13 semaines. Après 2 semaines, les rats ont reçu du NTA, un agent promoteur de carcinogenèse des reins, à une concentration de 1 % dans leur régime, pendant 37 semaines. Les poids corporels avaient considérablement diminué dans le groupe traité à 500 ppm de bromate de potassium/NTA et dans le groupe traité au NTA seulement. On a observé une augmentation des incidences de lésions prénéoplasiques lors de l'étude. Le nombre de tubules atypiques et d'hyperplasies par rat avaient considérablement augmenté dans le groupe traité à 500 mg/L de bromate de potassium/NTA. Il est important de noter que le groupe traité à 500 mg/L de bromate de potassium/régime basal n'a montré aucune augmentation importante des incidences de lésions prénéoplasiques. Aucune lésion prénéoplasique n'a été observée dans cette étude (Umemura <i>et al.</i>, 2006).</p> <p><i>Essai sur la promotion des tumeurs</i> Des rats F344 mâles (total de 128 rats) ont été traités au bromate de potassium (500 mg/L) après l'administration d'EHEN (1 000 ou 500 mg/L) lors d'une étude de 26 semaines par voie orale avec de l'eau potable. La coadministration de bromate de potassium et d'EHEN a induit un nombre moyen considérablement plus grand d'éléments dysplastiques/cm² dans les reins et un nombre moyen d'hypernéphromes/cm² dans les reins. Les effets de promotion du bromate de potassium dans les reins n'ont pas été observés dans le foie. (Kurokawa <i>et al.</i>, 1983).</p> <p>Des souris Sencar femelles (15 ou 20/groupe) ont été testées pour la capacité de promotion du bromate de potassium (40 mg/mL) après l'administration topique de DMBA (20 nmol) lors d'une étude d'une durée de 51 semaines. Aucune tumeur cutanée, aucun carcinome squirrheux ni aucune hyperplasie épidermale n'a été observée (Kurokawa <i>et al.</i>, 1984).</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Des rats F344 mâles (15 rats par groupe) ont été traités avec de l'eau distillée ou avec l'agent initiateur de tumeurs EHEN (500 mg/L) pendant 2 semaines, puis au bromate de potassium (15, 30, 60, 125, 250 et 500 mg/L) ou à l'eau distillée pendant les 24 semaines suivantes, dans une étude sur l'eau potable. Le poids corporel moyen à la fin de l'étude avait diminué chez les rats auxquels on avait administré du bromate de potassium (après le traitement à l'EHEN) à des doses supérieures à 125 mg/L. Entre temps, on a observé que le poids absolu et relatif des reins était inférieur chez ces rats. Les augmentations proportionnelles à la dose des éléments dysplastiques/cm² dans les reins ont été observées lorsque le bromate de potassium a été coadministré à une dose de 30 mg/L ou plus. Le nombre moyen d'hypernéphromes/cm² aux reins a aussi augmenté considérablement dans le groupe coadministré à dose élevée. Les augmentations proportionnelles à la dose des lésions prénéoplasiques par géion des reins indiquent que le bromate de potassium est un activateur de formation de tumeurs aux reins (Kurokawa <i>et al.</i>, 1985)</p> <p>Des rats F344 mâles (19 à 23 rats par groupe) ont été traités à l'EHEN (500 ou 1 000 mg/L) pendant 2 semaines, puis au bromate de potassium (500 mg/L) pendant les 24 semaines suivantes, dans une étude sur l'eau potable. Le nombre moyen d'éléments dysplastiques/cm² aux reins et le nombre moyen d'hypernéphromes/cm² aux reins avaient considérablement augmenté dans les groupes à double administration. Les incidences d'hypernéphromes n'avaient pas augmenté dans aucun des groupes. Comme dans l'étude mentionnée ci-dessus, aucune activité de promotion des tumeurs au foie n'a été observée. Les auteurs ont donc déclaré que le bromate de potassium a une activité de promotion dans les reins mais pas dans le foie (Kurokawa <i>et al.</i>, 1990).</p> <p>[études supplémentaires : Umemura <i>et al.</i>, 1995]</p> <p>Paramètres non néoplasiques</p> <p>Des rats mâles F344 (50 rats/groupe) ont reçu des doses de 0, 0,02, 0,1, 0,2, 0,4 g/L de bromate de potassium dans l'eau potable (équivalent à 0, 1,1, 6,1, 12,9, 28,7 mg/kg p.c. par jour en bromate) pendant 100 semaines. Les auteurs n'ont recensé aucune augmentation importante quant à la sévérité des néphropathies progressives; toutefois ils ont déclaré que des éléments de minéralisation des papilles rénales et des gouttelettes éosinophiles dans l'épithélium tubulaire proximal avaient été observés chez les rats traités. Aucune information quant aux doses auxquelles ces effets se sont produits n'a été fournie. Des observations non néoplasiques importantes ont été recensées dans le bassin du rein, lorsqu'une augmentation des hyperplasies urothéliales liée à la dose a été observée (témoins : 7/44, 0,1 g/L : 25/47, p<0,002, 0,2 g/L : 32/39, p<0,002, 0,4 g/L, 30/32, p<0,002). D'après ces effets, on conclut à une DSENO de 1,1 mg/kg p.c. par jour en bromate et à une DMENO de 6,1 mg/kg p.c. par jour en bromate. (DeAngelo <i>et al.</i>, 1998)</p> <p>On a administré à des rats Wistar mâles 0 et 0,04 % de bromate de potassium (absorption de 0,1 L/kg-jour = 30 mg/kg p.c. par jour en bromate (USEPA, 2001a)) dans de l'eau potable pendant 15 mois. Un examen histologique des reins effectué entre les semaines 7 à 11 a révélé des éléments caryopycnotiques dans les tubules de la partie médullaire interne. De plus, après 15 mois, on a observé une augmentation de l'azote uréique du sang et des anomalies structurelles marquées dans les tubules corticales. L'étude est limitée puisque une seule dose a été testée, et la DSENO n'a pas pu être déterminée (Nakano <i>et al.</i>, 1989).</p> <p>Des rats mâles et femelles F344 (53/sexe/groupe) auxquels on a administré des doses de 0, 250 et 500 mg/L de bromate de potassium pendant 110 semaines</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>(équivalent à environ 0, 9,6 et 21,2 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les mâles et 0, 9,6; et 19,5 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les femelles). En plus des effets cancéreux indiqués ci-dessus, les auteurs ont recensé des effets non cancéreux comme des changements dégénératifs, nécrotiques et régénératifs aux tubules rénales, la formation de cylindres hyalins dans le canal médullaire tubulaire, la formation de gouttelettes hyalines, des hyperplasies papillaires ainsi que la croissance et l'épaississement de l'épithélium du bassin et du rein. On a aussi recensé une augmentation des dépôts calciques dans les rats présentant des changements hyperplasiques et une altération des paramètres biochimiques. L'information relative aux doses auxquelles ces effets ont été observés n'a pas été fournie, et la DMENO ou la DSENO n'ont pas pu être déterminées. (Kurokawa <i>et al.</i>, 1983)</p>
Toxicité pour le développement et la reproduction	<p>Du bromate de sodium a été administré à des rats Sprague Dawley mâles et femelles à des doses de 0, 25, 80, 250 mg/L [équivalent à 0, 1,7, 5,5, 16,1 mg/kg p.c. par jour en bromate et 2,5/2,7, 8,4/9,4, 24,1/26,6 mg/kg p.c. par jour en bromate pour les mâles et les femelles respectivement (groupes de femelles A et B)] dans un essai à court terme (35 jours) sur la toxicité pour la reproduction et le développement. Le bromate de sodium n'a pas induit de toxicité pour la reproduction des femelles, bien qu'il y ait eu un nombre accru d'avortements précoces et de pertes post-implantation chez les femelles à dose élevée (le degré significatif n'a pas été atteint). On a observé une diminution importante (18 %) de la densité du sperme épididymal chez les mâles du groupe à 250 mg/L. Donc d'après ces effets, le bromate de sodium est considéré comme un agent toxique reproducteur sélectif aux mâles, avec une DMENO de 16,1 mg/kg p.c. par jour en bromate et une DMENO de 5,5 mg/kg p.c. par jour en bromate (NTP, 1996).</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vivo</i>	<p>Induction de micronoyaux <i>Résultats positifs :</i></p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes des souris MS/Ae et CD1 mâles. Route : orale et i.p. (Nakajima <i>et al.</i>, 1989).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes de la moelle épinière des souris MS et ddY mâles et femelles. Route : i.v. (Hayashi <i>et al.</i>, 1982).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes périphériques des souris B6C3F1 mâles. Route : eau potable (Allen <i>et al.</i>, 2000).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes circulants des souris B6C3F1 mâles. Route : eau potable (Awogi <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes de la moelle osseuse des souris CD1(S) mâles et femelles. Route : i.p. (CSGMT, 1986).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les réticulocytes circulants des rats F344 mâles. Route : i.p. (Sai <i>et al.</i>, 1992a).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les cellules rénales des rats Sprague Dawley mâles. Route : par gavage oral (Robbiano <i>et al.</i>, 1999)</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes circulants des souris hemizygotés Tg.AC mâles et femelles. Route : cutanée (<i>bromate de sodium</i>) (NTP, 2007)</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes circulants des souris hemizygotés Tg.AC mâles et femelles. Route : eau potable (<i>bromate de sodium</i>) (NTP, 2007)</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes circulants des souris p53 haploïdes semi-dominantes mâles et femelles. Route : eau potable</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>(NTP, 2007)</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les érythrocytes sanguins et de la moelle épinière des rats Sprague Dawley mâles. Route : gavage oral et eau potable (Hamada <i>et al.</i>, 2001).</p> <p><i>Résultats négatifs</i> :</p> <p>Résultats négatifs : Induction de micronoyaux dans les spermatides des souris B6C3F1 mâles. Route : eau potable (Allen <i>et al.</i>, 2000).</p> <p>Essai de Comet sur l'ADN</p> <p><i>Résultats positifs</i> :</p> <p>Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules rénales des rats Sprague Dawley mâles. Route : par gavage oral (Robbiano <i>et al.</i>, 1999)</p> <p>Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules rénales et du foie des souris CD1 mâles. Route : i.p. (Sasaki <i>et al.</i>, 1997)</p> <p>Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules de l'estomac, du colon, du foie, des reins, de la vessie, des poumons, du cerveau et de la moelle épinière des souris ddY mâles. Route : i.p. et gavage oral (Sekhashi <i>et al.</i>, 2001).</p> <p>Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules de la thyroïde, des reins et du foie des rats Sprague Dawley mâles. Route : intubation gastrique (Mattioli <i>et al.</i>, 2006)</p> <p>Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules rénales des rats Wistar mâles. Route : i.p. (McLaren <i>et al.</i>, 1994).</p> <p><i>Résultats non probants</i></p> <p>Résultats on probants : Dommages non probants à l'ADN des cellules rénales des rats OFA Sprague Dawley mâles. Route : gavage oral. Bien que l'induction de dommages à l'ADN était positive, lorsque les données ont été rassemblées pour tous les animaux, on a observé une hétérogénéité des résultats (certains animaux présentaient en fait une diminution de l'induction des dommages à l'ADN) (Nesslany <i>et al.</i>, 2007).</p> <p><i>Résultats négatifs</i> :</p> <p>Résultats négatifs : Aucune induction de dommages à l'ADN observée dans les cellules des poumons, de la rate et de la moelle épinière souris CD1 mâles. Route : i.p. (Sasaki <i>et al.</i>, 1997)</p> <p>Aberrations chromosomiques</p> <p><i>Résultats positifs</i> :</p> <p>Résultats positifs : Induction d'aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle épinière des rats Long Evans mâles. Route : orale et i.p. (Fujie <i>et al.</i>, 1988).</p> <p>Résultats positifs : Aberrations chromosomiques induites in vivo. Route : Non indiquée (Kawachi <i>et al.</i>, 1980).</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Modifications à l'ADN :</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxyguanine dans les reins des souris <i>Ogg1</i> -/- mâles et femelles. Route : eau potable (Arai <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxyguanine dans le foie des souris <i>Ogg1</i> -/- mâles et femelles. Route : eau potable (Arai <i>et al.</i>, 2003).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxyguanine dans les reins des souris <i>Ogg1</i> -/- mâles et femelles. Route : eau potable (Arai <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats transgéniques mâles (testés à dose élevée). Route : eau potable (Yamaguchi, 2008)</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats F344 femelles. Route : intragastrique orale (Umemura <i>et al.</i>, 1995)</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats F344 mâles et femelles. Route : eau potable (Umemura <i>et al.</i>, 1998).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxodéoxyguanosine dans les reins des rats F344 femelles. Route : i.p. et intragastrique orale (Umemura <i>et al.</i>, 2004).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxodéoxyguanosine dans les reins des rats F344 mâles et femelles. Route : eau potable (Umemura <i>et al.</i>, 2004).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine dans les reins des rats <i>gpt</i> delta mâles. Route : eau potable (Umemura <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats <i>gpt</i> delta mâles et femelles. Route : eau potable (Umemura <i>et al.</i>, 2009).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine dans les reins des rats Wistar mâles. Route : i.p. (Cadenas <i>et al.</i>, 1999).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxodéoxyguanosine dans les reins des rats Sprague Dawley mâles. Route : i.p. (Chipman <i>et al.</i>, 1998).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine dans les reins et le foie des rats Sprague Dawley mâles et femelles. Route : i.p. (Cho <i>et al.</i>, 1993).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats F344 mâles. Route : intragastrique orale (Kasai <i>et al.</i>, 1987).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxoguanine dans les reins des rats Long Evans et Eker mâles en mutation. Route : eau potable (McDorman <i>et al.</i>, 2005).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats F344 mâles. Route : i.p. (Sai <i>et al.</i>, 1991).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats F344 mâles. Route : i.p. (Sai <i>et al.</i>, 1992b).</p> <p>Résultats négatifs :</p> <p>Résultats négatifs : : Aucune augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats F344 femelles. Route : intragastrique orale (Umemura <i>et al.</i>, 1995)</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Résultats négatifs : : Aucune augmentation des niveaux de 8 – hydroxydéoxyguanosine dans les reins des rats F344 mâles. Route : intragastrique orale (Kasai <i>et al.</i>, 1987).</p> <p>Résultats négatifs : Aucune augmentation des sites apuriques/aprimidiques dans les reins des rats Long Evans et Eker mâles en mutation. Route : eau potable (McDorman <i>et al.</i>, 2005).</p> <p>Essai sur la mutagenécité <i>in vivo</i> <i>Résultats positifs</i> : Résultats positifs : Augmentation de la fréquence de mutation <i>gpt</i> dans les reins des souris <i>gpt/Ogg1</i> +/+ et <i>gpt/Ogg1</i> -/- mâles. Route : eau potable. Augmentations en CG – TA, CG – AT, et dans les mutations de délétion (Arai <i>et al.</i>, 2002).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation de la fréquence de mutation <i>lacI</i> dans les reins des rats transgéniques mâles Big Blue[®] (testés à dose élevée). Route : eau potable. L'analyse de mutation a indiqué que des transversions de CG en TA ont été induites. (Yamaguchi, 2008)</p> <p>Résultats positifs: Augmentation de la fréquence de mutation <i>Sp̄i</i> dans les reins des rats <i>gpt</i> delta mâles (testés à dose élevée). Route : eau potable (Umemura <i>et al.</i>, 2006).</p> <p><i>Résultats non concluants</i> :</p> <p>Résultats non concluants : Résultats non-concluants dans la fréquence de mutation <i>gpt</i> et <i>red/gam</i> dans les reins des rats mâles et femelles <i>gpt</i> delta. Route : eau potable. Augmentation de la fréquence de mutation <i>gpt</i> chez les mâles et les femelles (l'analyse statistique n'a pas été effectuée sur les mâles). Les fréquences de mutation <i>red/gam</i> ont augmenté mais pas de manière importante dans les reins des mâles et des femelles. L'ajout d'antioxydants a constitué un élément de confusion, car les mâles et les femelles ont répondu différemment au traitement (Umemura <i>et al.</i>, 2009).</p> <p><i>Résultats négatifs</i> : Résultats négatifs : Augmentation de la fréquence de mutation <i>gpt</i> dans le foie des souris <i>gpt/Ogg1</i> +/- et <i>gpt/Ogg1</i> -/- mâles. Route : eau potable (Arai <i>et al.</i>, 2003).</p> <p>Résultats négatifs : Aucune augmentation dans la fréquence de mutation <i>gpt</i> dans les reins des rats <i>gpt</i> delta mâles. Route : eau potable. (Umemura <i>et al.</i>, 2006)</p>
Génotoxicité et paramètres connexes : <i>in vitro</i>	<p>Essais sur la mutagenécité : <i>Résultats positifs</i> : Résultats positifs : Tests d'Ames avec la <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 avec et sans activation métabolique, test d'Ames modifié sur l'<i>Escherichia coli</i> [O157:H7 (1et7)] avec activation métabolique (Akintonwa <i>et al.</i>, 2007; Ishidate <i>et al.</i>, 1981; Ishidate <i>et al.</i>, 1984; Kawachi <i>et al.</i>, 1980; Prival et Zeiger; 1998; Zeiger <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation de la fréquence de mutation du gène <i>TK</i> dans les cellules TK6. Induction importante de cytotoxicité des cellules (Luan <i>et al.</i>, 2007)</p> <p>Résultats positifs : Augmentation de la fréquence de mutation du locus <i>HPRT</i> dans les cellules des hamsters chinois V79. Induction importante de cytotoxicité des cellules (Speit <i>et al.</i>, 1999)</p> <p>Résultats positifs : Augmentation de la fréquence de mutation du locus <i>TK</i> de</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>l'hétérozygote <i>Tk</i> +/- -3.7.2C des cellules de lymphomes des souris L5178Y (Harrington Brock <i>et al.</i>, 2003).</p> <p><i>Résultats faiblement positifs :</i> Résultats faiblement positifs : Le test d'Ames était faiblement positif avec la <i>Salmonella</i> TA97 (Zeiger <i>et al.</i>, 1992)</p> <p><i>Réaction équivoque :</i> Résultats équivoques : Le test d'Ames était équivoque avec la <i>Salmonella</i> TA100, TA1535 (Zeiger <i>et al.</i>, 1992).</p> <p><i>Résultats négatifs :</i> Résultats négatifs : Test d'Ames avec la <i>Salmonella typhimurium</i> TA98 et essai de recombinaison avec le <i>Bacillus subtilis</i>, avec et sans activation métabolique. (Kawachi <i>et al.</i>, 1980). Le test d'Ames était négatif avec la <i>Salmonella</i> TA98, TA1537 (Zeiger <i>et al.</i>, 1992). Résultats négatifs : Réaction négative de l'essai de mutagénicité sur le ver à soie (Kawachi <i>et al.</i>, 1980)</p> <p>Essai de Comet</p> <p>Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules de lymphomes de souris L5178Y (avec endonucléases propres aux lésions) (Smith <i>et al.</i>, 2006). Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules TK6. Induction également de l'augmentation de la cytotoxicité liée à la dose, bien qu'une réaction positive ait été obtenue de l'essai de Comet neutre, à une cytotoxicité cellulaire égale ou supérieure à 50%. (Luan <i>et al.</i>, 2007) Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules thyroïdiennes humaines primaires en culture. Aucune cytotoxicité cellulaire observée. (Matioli <i>et al.</i>, 2006) Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN (essai d'électrophorèse unicellulaire sur gel) des cellules ovariennes de hamster chinois. Cytotoxicité significative dans les cellules observée (Plewa <i>et al.</i>, 2002). Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN de cellules CHO K1 (Poul <i>et al.</i>, 2004) Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules primaires de rats en culture et des cellules rénales humaines. (Robbiano <i>et al.</i>, 1999). Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules de hamster chinois V79 (Speit <i>et al.</i>, 1999). Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des globules blancs humains (Parsons et Chipman, 2000). Résultats positifs : Induction de dommages à l'ADN des cellules épithéliales rénales de rats en culture (NRK-52E) (Parsons et Chipman, 2000).</p> <p>Essai du micronoyau :</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les cellules de lymphomes de souris L5178Y (Fellows <i>et al.</i>, 2008) Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans la lignée lymphoblastoïde humaine TK6 (sans activation métabolique S9) (Platel <i>et al.</i>, 2009). Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les lymphocytes circulants humains en culture (Kaya et Topaktas, 2007) Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les cellules TK6. Induction importante de cytotoxicité des cellules (Luan <i>et al.</i>, 2007)</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les cellules CHO K1 (Poul <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les cellules primaires de rats en culture et les cellules rénales humaines. (Robbiano <i>et al.</i>, 1999).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les cellules de hamster chinois V79 (Speit <i>et al.</i>, 1999).</p> <p>Résultats positifs : Induction de micronoyaux dans les cellules de hamster chinois AS52 (Ballmaier et Epe, 2006).</p> <p>Résultats positifs: Induction de micronoyaux dans les cellules des poumons de hamster chinois en culture (CHL) (Matsuoka <i>et al.</i>, 1992).</p> <p>Essai sur les aberrations chromosomiques</p> <p><i>Résultats positifs</i> :</p> <p>Résultats positifs : Test d'aberrations chromosomiques sur le fibroblaste de hamster chinois et sur la lignée cellulaire de hamster chinois (Don-6). (Ishidate <i>et al.</i>, 1981; Ishidate <i>et al.</i>, 1984; Kawachi <i>et al.</i>, 1980; Sasaki <i>et al.</i>, 1980)</p> <p>Résultats positifs : Induction d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants humains en culture (Kaya et Topaktas, 2007)</p> <p>Résultats positifs : Induction d'aberrations chromosomiques dans les cellules des poumons de hamster chinois en culture (CHL) (Matsuoka <i>et al.</i>, 1992).</p> <p><i>Résultats faiblement positifs</i> :</p> <p>Résultats positifs : Induction d'aberrations chromosomiques dans les cellules de hamster chinois V79. Induction faiblement positive d'aberrations chromosomiques observée à des doses qui n'induisent pas des quantités importantes de cytotoxicité (induction d'aberrations chromosomiques supérieure observée à une dose qui induit une diminution de presque 100 % de survie des cellules) (Speit <i>et al.</i>, 1999).</p> <p>Essai de synthèse de réparation de l'ADN</p> <p><i>Résultats positifs</i> :</p> <p>Positifs : induction accrue de réparation de l'ADN (essai de synthèse de réparation de l'ADN) des cellules thyroïdiennes humaines en culture (Mattioli <i>et al.</i>, 2006).</p> <p>Échange de chromatide sœur</p> <p><i>Résultats positifs</i> :</p> <p>Positif : Augmentation dans l'échange de chromatide sœur dans les lymphocytes périphériques humain. Une toxicité significative a été observée (Kaya et Topaktas, 2007).</p> <p>Modifications à l'ADN :</p> <p><i>Résultats positifs</i> :</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxodésoxyguanosine dans les cellules de hamster chinois V79 (Speit <i>et al.</i>, 1999).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxodésoxyguanosine dans le système acellulaire (administré à l'ADN de thymus de veau, seulement en présence de GSH) (Chipman <i>et al.</i>, 1998).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxodésoxyguanosine dans le système acellulaire (administré à l'ADN de thymus de veau, seulement en présence de GSH, de <i>N</i>-acétylcystéine et de FeSO₄) (Parsons et Chipman, 2000).</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
	<p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – oxodésoxyguanosine dans les cellules épithéliales rénales de rats en culture (NRK-52E) (Parsons et Chipman, 2000).</p> <p>Résultats positifs : Augmentations des modifications à l'ADN (telles qu'elles sont mesurées dans l'essai de relaxation de l'ADN PM2) du système acellulaire, et des cellules LLC-PK1 et L1210 (telles qu'elles sont mesurées dans l'essai d'éluion alcaline). Effet observé seulement en présence de GSH (Ballmaier et Epe, 1995)</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des modifications à l'ADN (tel que mesurées dans l'essai d'éluion alcaline) des les cellules AS52 (seulement en présence GSH) (Ballmaier et Epe, 2006).</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8-dihydro-2'-déoxyguanosine dans les cellules humaines présentant des signes de leucémie en culture (HL-60 et HP-100) (Murata <i>et al.</i>, 2001)</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-déoxyguanosine dans l'ADN de thymus de veau d'un système acellulaire (seulement en présence de GSH et de ses composés) (Murata <i>et al.</i>, 2001)</p> <p>Résultats positifs : Augmentation des niveaux de 8 – hydroxydésoxyguanosine dans les fractions nucléaires rénales. Une peroxydation des lipides a également été observée (Sai <i>et al.</i>, 1994).</p> <p><i>Résultats négatifs</i> :</p> <p>Résultats négatifs : Aucune augmentation des niveaux de 8-oxodésoxyguanosine observée dans les reins isolés et perfusés de rats Sprague Dawley mâles. Aucune augmentation des niveaux de 8-oxodésoxyguanosine observée dans l'ADN total ou mitochondrial. (Chipman <i>et al.</i>, 1998)</p> <p>Résultats négatifs : Aucune augmentation des niveaux de 8–hydroxydésoxyguanosine observée dans l'ADN de thymus de veau d'un système acellulaire. (Sai <i>et al.</i>, 1994).</p>
Immunotoxicité	<p>Du bromate de sodium a été administré dans de l'eau potable pendant 28 jours à des souris B6C3F1 femelles, à des doses de 0, 80, 200, 400, 600 et 800 mg/L (équivalent à 0, 10,6, 26,2, 52,1, 71 et 97,5 mg/kg p.c. par jour en bromate, d'après une absorption moyenne d'eau de 3,63 g/jour/souris – recensé dans l'étude – et le poids corporel moyen du groupe au jour 29). L'exposition au bromate de sodium n'a pas induit de signes de toxicité manifeste, de différences dans le poids corporel ou de changements du poids corporel. De la même façon, aucune lésion macroscopique pathologique n'a été observée. Les animaux exposés à 80, 600 et 800 mg/L de bromate de sodium présentaient des augmentations importantes du poids absolu de la rate, à 20 %, 28 % et 23 % respectivement. On a aussi observé une augmentation du poids relatif de la rate. L'hémoglobine corpusculaire moyenne et la concentration d'hémoglobine corpusculaire moyenne ont considérablement augmenté (2 %) mais les auteurs ont indiqué que cet effet n'est pas biologiquement important. Une augmentation des réticulocytes liée à la dose a aussi été observée, le degré significatif ayant été observé aux deux niveaux de dose élevée (augmentation de 78 % à dosage élevé). Des augmentations des cellules de la rate totales et des cellules B ont été observées, mais encore une fois les auteurs ont indiqué que ce résultat n'est pas biologiquement important. Le traitement au bromate de sodium a aussi fait diminuer les activités des macrophages aux doses de 200, 600 et 800 mg/L. D'après cette étude, une DMENO de 10,6 mg/kg p.c. par jour en bromate (groupe à 80 mg/L) est dérivée d'après les augmentations du poids absolu de la rate. Le manque d'une dose-réponse claire quant à ces effets réduit la confiance à l'égard de cette détermination de DMENO (Guo <i>et al.</i>, 2001)</p>

Paramètre	Doses ou concentrations minimales avec effet ¹ /Résultats
Humains	
Toxicité aiguë	<p>On sait que le bromate induit une toxicité aiguë chez les humains. Précisément, de nombreux rapports de cas existent sur l'ingestion accidentelle ou intentionnelle de solutions à permanentes maison contenant du bromate par des adultes et des enfants (Benson, 1951; Parker et Barr, 1951; Quick <i>et al.</i>, 1975; Gradus <i>et al.</i>, 1984; Warshaw <i>et al.</i>, 1985; Lue <i>et al.</i>, 1988; Mack, 1988; Lichtenberg <i>et al.</i>, 1989; Watanabe <i>et al.</i>, 1992; Matsumoto <i>et al.</i>, 1980; Kuwahara <i>et al.</i>, 1984; Kutom <i>et al.</i>, 1990; Hamada <i>et al.</i>, 1990).</p> <p>Les effets réversibles de l'ingestion aiguë de bromate sont des douleurs abdominales, des effets gastrointestinaux (nausée, vomissements et diarrhée), de l'anurie, une dépression du système nerveux central, de l'anémie hémolytique et des œdèmes pulmonaires. Les effets irréversibles incluent l'insuffisance rénale et l'ototoxicité (OMS, 2005; USEPA, 2001a; Santé Canada, 1999; CIRC, 1999).</p> <p>Les doses qui induisent une toxicité aiguë se situent entre 20 et 1 000 mg/kg p.c. par jour en bromate (Watanabe <i>et al.</i>, 1992; Lue <i>et al.</i>, 1988) pour les enfants et entre 100 – 150 à 500 mg/kg p.c. par jour en bromate (Matsumoto <i>et al.</i>, 1980; Kuwahara <i>et al.</i>, 1984) pour les adultes.</p>
Étude de cas-témoins	<p>De mai 1996 à avril 2000, 6002 patients souffrant de symptômes de l'oreille interne ont été examinés à la clinique du Department of Otolaryngology, du National Taiwan University Hospital. De ces patients, 10 (0,17 %) étaient des coiffeurs (âgés entre 35 et 62 ans) ne souffrant pas de maladie systémique ou d'infections antérieures aux oreilles. Sur ces 10 patients, 4 avaient travaillé pendant plus de 30 ans, 4 avaient travaillé pendant plus de 20 ans, et 2 avaient travaillé pendant plus de 10 ans, respectivement. Tous les patients avaient été exposés à des solutions à permanentes à froid contenant de 2 à 4 % de bromate de potassium et de thioglycolate. Vingt femmes dans les mêmes âges ont aussi été sélectionnées pour cette étude.</p> <p>Les 10 patients ont déclaré ressentir de vagues étourdissements et la moitié ont dit avoir vécu des attaques de vertige rotationnel. 70 et 50 % des patients ont déclaré respectivement une perte de l'ouïe et un acouphène. Le mouvement des yeux de 30 et 20 % des patients était altéré, selon le test utilisé. Des épreuves caloriques ont été effectuées et une célérité lente altérée a été observée, comparativement aux témoins normaux d'âge et de sexe correspondants (Young <i>et al.</i>, 2001).</p>
Toxicité chronique et cancérogénicité	Aucune étude n'a été recensée pour les humains.
Génotoxicité et paramètres connexes	Aucune étude n'a été recensée pour les humains.
Toxicité pour la reproduction et le développement	Aucune étude n'a été recensée pour les humains.
Irritation	Aucune étude n'a été recensée pour les humains.

¹ CL₅₀ = concentration létale médiane; DL₅₀ = dose létale médiane; CME(N)O = concentration minimale avec effet (nocif) observé; DME(N)O = dose minimale avec effet (nocif) observé; CSE(N)O = concentration sans effet (nocif) observé; DSE(N)O = dose sans effet (nocif) observé