

Évaluation du risque toxique lié à la présence de trihalométhanes dans l'eau utilisée pour la dialyse

Assessment of the health risk associated with THM in dialysis water

D. AMBROISE, MF. BLECH, P. DI MAJO et Ph. HARTEMANN¹*

Reçu le 25 octobre 1994, accepté le 10 janvier 1995*.

SUMMARY

Haemodialysis is an indispensable therapy for patients with chronic renal failure. Two or three times a week and over several years, their blood is dialyzed in an artificial kidney against a dialysis fluid called dialysate.

Each time, 90 to 200 liters of this fluid will flow through the apparatus. Before being mixed with the dialysis concentrate, the water will be treated in order to eliminate harmful substances such as aluminium or endotoxins.

Trihalomethanes (THM) are probably the most widespread chlorination by-products of tap water. Most of them are known as carcinogens for animals and mutagens *in vitro*. Although their hepatotoxicity and nephrotoxicity are obvious after acute intoxication, their effects at low doses on human health have still not been clearly demonstrated.

Considering the great amount of water required by haemodialysis patients, we found interested in determining whether the control of these substances by the hospital water treatment plant was efficient. We decided then to analyze weekly and during two months, the tap water of two haemodialysis departments for THM, before and after various forms of treatment. The treatment in both departments was the same and made up of four important stages: chlorination, softening, charcoal filtering and reverse osmosis.

THM determinations were conducted using the headspace technique with a gas chromatograph equipped with a split injector and an ⁶³Ni electron capture detector.

Our results show that chloroform and dichlorobromomethane were present in tap water. Their respective mean concentration in both department came to 56 µg/l and 5 µg/l. After chlorination and water softening, these figures had moderately

1. Laboratoire d'Hygiène et de Recherche en Santé Publique, 11 bis rue Gabriel Péri, BP 288, 54515 Vandœuvre les Nancy, Tél. : 83.50.36.36, fax : 83.50.36.99

* Les commentaires seront reçus jusqu'au 24 janvier 1996.

but significantly increased. In the first department, thanks to new granular activated carbon a large part of THM (especially dichlorobromomethane) had been removed. However after seven weeks, this treatment was no longer efficient and only 7% of the influent chloroform and 50% of the dichlorobromomethane could be removed. In the second department, the charcoal filter had already been working for more than one year at the beginning of our study. No decrease of the chloroform concentration had been observed and dichlorobromomethane had significantly increased. 80 to 90% of influent THM were removed after the double stage of reverse osmosis using polyamide membranes.

With new granular activated carbon, the dialysis fluid only contains 1 $\mu\text{g/l}$ of chloroform. But after seven weeks or more, it will reach an average of 10.5 $\mu\text{g/l}$ of chloroform and 1 $\mu\text{g/l}$ of dichlorobromomethane. These figures are probably underestimated as our study was performed in winter and THM concentrations are less important during that season.

These results mean that during a single session, 0.9 to 2.1 mg of chloroform will reach the artificial kidney. Depending on the weight of the patients, this exposure will be equivalent up to 10 times the value recommended by the World Health Organisation for drinking water.

The last part of our study monitored the chloroform concentration in dialysate coming out the artificial kidney during an haemodialysis period. A significant decrease, reaching up to 45% of the influent amount, was observed. This result suggests that some of the chloroform must have crossed the dialysis membrane.

According to all these results, we think that it would be of great interest to explore the metabolism of chloroform on haemodialysis patients and to search for eventual toxic effects. Practical advices to people in charge of water treatment plants in haemodialysis department would be to use raw water with low concentrations of humic materials, in order to restrict THM formation. The charcoal filter should be changed more often (probably after 6 or 7 weeks). Alternatively, ways could be found for rapid regeneration of charcoal for THM removal. Finally and according to previous studies, a polyamide membrane should be systematically used for reverse osmosis.

Our study could eventually be completed by searching in the dialysis fluid any other chlorination by-products which are responsible to a large extent for tap water mutagenicity.

Key-words : water, trihalomethanes, chloroform, haemodialysis, health risk.

RÉSUMÉ

L'hémodialyse est une thérapeutique réservée aux sujets insuffisants rénaux en attente d'une greffe. Elle permet de recueillir dans un soluté aqueux les déchets que l'organisme ne peut plus évacuer par voie rénale. L'eau nécessaire à la préparation de ce dialysat représente un volume de 90 à 200 litres par séance et par sujet. Elle est obtenue en faisant subir à l'eau du réseau de distribution un traitement complémentaire. Celui-ci comporte en milieu spécialisé une chloration, un adoucissement par résines cationiques, une filtration sur colonne de charbon actif en grains et une osmose inverse.

Les trihalométhanes sont probablement les sous-produits de chloration les plus répandus dans les eaux distribuées. Certains parmi eux sont cancérogènes chez l'animal et mutagènes *in vitro*. Chez l'homme, leurs effets à faibles doses et à long terme restent discutés. Compte tenu des importants volumes d'eau nécessaires à la pratique de l'hémodialyse, il nous a paru intéressant d'observer l'efficacité du circuit de pré-traitement sur ces composés et d'évaluer les doses auxquelles sont exposés les patients qui bénéficient de cette thérapeutique.

Des prélèvements ont été réalisés aux différentes étapes du pré-traitement, de façon hebdomadaire dans deux installations identiques, à la recherche de trihalométhanes. Ils permettent de constater que du chloroforme à une concentration moyenne de 10,5 µg/l est encore présent en bout de chaîne. En tenant compte des volumes d'eau utilisés pour chaque séance, ceci signifie que les patients dialysés sont exposés, selon leur âge, à des doses pouvant atteindre jusqu'à dix fois la valeur préconisée dans l'eau potable par l'OMS. La moitié de ce chloroforme est susceptible de passer dans la circulation sanguine et d'exercer un effet toxique. Cette situation peut être corrigée par le choix d'une ressource en eau à charge organique faible, par un renouvellement fréquent du charbon actif et par l'utilisation de membranes en polyamides dans les modules d'osmose inverse. Ces résultats doivent amener à une réflexion plus générale sur la présence de sous-produits de la chloration et de micropolluants dans l'eau utilisée en dialyse. Ils doivent également inciter les cliniciens à rechercher, chez les dialysés les plus exposés, d'éventuels effets délétères liés à ces produits.

Mots clés : eau, trihalométhanes, chloroforme, hémodialyse, risque toxique.

1 – INTRODUCTION

En l'absence de greffe, les sujets souffrant d'un dysfonctionnement majeur des reins, quelle qu'en soit la cause, ne survivent que grâce à l'hémodialyse. Deux à trois fois par semaine, tout au long de leur vie, ils bénéficient de séances d'épuration durant chacune de trois à six heures.

Le principe de cette thérapeutique est simple. Il consiste à mettre en présence, de part et d'autre d'une membrane semi-perméable, une solution bicarbonatée, le dialysat, et le sang du patient (*fig. 1*). Par des mécanismes de diffusion et d'osmose, les déchets métaboliques quittent la circulation et sont rejetés à l'égout. Pour optimiser les échanges entre les deux compartiments, le système est organisé en un double flux inversé dont les débits sont relativement importants.

Pour une seule séance de dialyse, 90 à 200 litres d'eau peuvent être nécessaires. Ceci représente annuellement, pour chaque patient dialysé, un volume de près de 20 000 litres, soit 20 à 30 fois ce qui est apporté par l'alimentation.

Un des inconvénients lié à cette technique réside dans le fait que les substances circulent dans les deux sens au niveau de la membrane. Ainsi, les impuretés présentes dans l'eau utilisée pour préparer le dialysat, peuvent passer dans le sang des sujets et provoquer de graves troubles. L'illustration de ce risque nous est donnée par les cas d'encéphalopathies qui ont été décrits chez les sujets dialysés et que l'on a pu attribuer à la présence d'ions aluminium dans l'eau (ALFREY, 1976 ; ELLIOT, 1978).

Pour résoudre ce problème, l'eau des réseaux subit sur les lieux d'utilisation un traitement supplémentaire. Celui-ci vise à extraire des cations tels que l'aluminium ou le calcium mais également à limiter les éléments susceptibles de colmater la membrane. Il importe aussi d'assurer un niveau de contamination microbiologique aussi faible que possible et de retenir toutes les endotoxines qui pourraient être libérées.

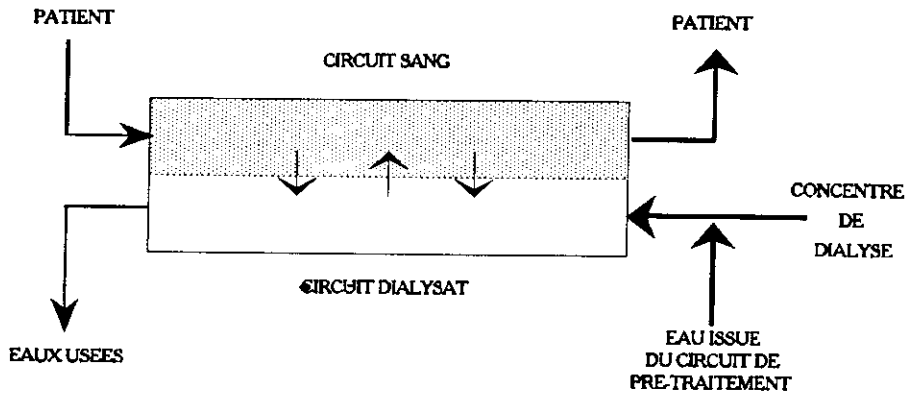


Figure 1 Principe de l'hémodialyse.
Haemodialysis process.

Compte tenu des importants volumes d'eau utilisés et de la possibilité d'un passage direct dans le sang, il nous a paru intéressant d'observer le comportement des micropolluants de l'eau dans ce système. Notre choix s'est tout d'abord porté sur les THM qui sont présents dans la quasi-totalité des eaux distribuées (SYMONS, 1975) et qui sont susceptibles de se former au cours de l'étape de chloration qui initie la chaîne de pré-traitement (ROOK, 1974).

Si l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité de ces produits lors d'intoxications aiguës et subaiguës sont bien connues (LAVIGNE et MARCHAND, 1974 ; CONDIE *et al.*, 1983 ; RAO *et al.*, 1993), leurs effets à long terme et à faible dose restent le sujet d'un vaste débat (BULL *et al.*, 1990 ; NEAL, 1990). Certains trihalométhanes (THM), tels que le bromodichlorométhane et le bromoforme, se sont avérés cancérigènes chez l'animal (THEISS *et al.*, 1977 ; BULL, 1985 ; DUNNICK *et al.*, 1987). Il faut cependant préciser que les doses auxquelles cet effet apparaît sont bien supérieures à celles que l'on peut rencontrer dans l'eau. Le bromodichlorométhane, le dibromochlorométhane et le bromoforme sont considérés comme étant mutagènes dans les tests réalisés *in vitro* (MERSCH-SUNDERMANN, 1989). Cette propriété n'a pas été observée pour le chloroforme, qui est pourtant cancérigène chez l'animal (IARC, 1991). Chez l'homme, malgré de nombreuses études épidémiologiques, aucune certitude n'a pu être obtenue jusqu'à présent (MUGHAL, 1992).

Le but de notre étude est donc de déterminer si le pré-traitement effectué sur l'eau de ville avant son utilisation pour la dialyse est efficace pour la rétention des THM. Dans le cas contraire, nous essaierons de préciser si la pratique de l'hémodialyse expose les sujets qui en bénéficient à un risque toxique accru.

2 - MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 Le pré-traitement de l'eau

Notre étude a eu pour cadre le Centre Hospitalier Universitaire de Brabois à Nancy (Meurthe-et-Moselle) et, plus précisément, les Services de Dialyse pour adultes et enfants. Pour plus de commodités, nous appellerons ces services respectivement site A et site B dans la suite de notre exposé. Ces deux centres de dialyse fonctionnent avec des chaînes de pré-traitement de l'eau dont la structure est identifiée (fig. 2).

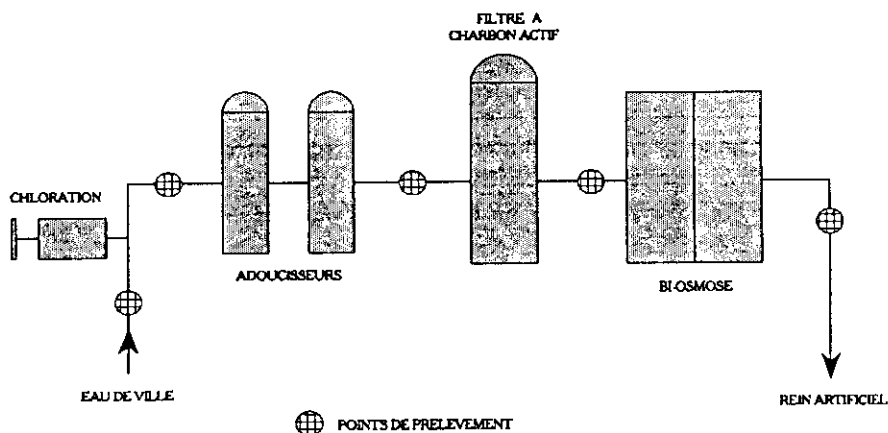


Figure 2 Principaux éléments de la chaîne de pré-traitement et points de prélèvements.

Water treatment plant and sampling sites.

Sur les deux sites, des échantillonnages hebdomadaires ont été effectués du 16.12.93 au 3.2.94. Les prélèvements ont été réalisés aux principales étapes de la chaîne de traitement afin de juger de l'effet de chacune d'entre elles sur la concentration en THM.

En tête du circuit de pré-traitement, une pompe automatique délivre du chlore de manière à maintenir jusqu'au filtre à charbon actif un taux efficace compris entre 0,5 et 1 mg/l. L'adoucissement est effectué par deux résines de type cationique (GAMBRO TAVX 212) disposées en série. Une troisième, montée en parallèle de la première, permet d'effectuer des régénérations de celle-ci toutes les douze heures et de maintenir une efficacité maximale de ce procédé. Le filtre à charbon actif est constitué par une colonne de 100 litres contenant environ 30 kg de charbon en grains (CECARBON GAC 40) au travers de laquelle s'écoule l'eau. Le circuit se termine par deux modules d'osmose inverse (GAMBRO CWP100), à membrane en polyamides composites (FILMTEC TW 30), montés en série.

Les mesures réalisées au cours de séances de dialyse l'ont été avec des reins artificiels de type HEMOPHAN ayant une surface de membrane de 1,70

et 0,80 m². Les deux séances étudiées ont duré 4 heures. Les débits de dialysat appliqués étaient de 500 ml/mn dans les deux cas, les débits de sang de 250 ml/mn.

2.2 Technique de prélèvement et de conservation

Pour les prélèvements, nous avons utilisé des flacons en verre de diamètre 23 mm et de hauteur 47 mm de type « pénicilline » (Altech, réf. 6604), préalablement nettoyés et chauffés à 500 °C pour éliminer la matière organique. La réaction de formation des THM est stoppée par l'adjonction de thiosulfate de sodium 0,025 M à raison de 5 µl pour 3,5 ml d'eau.

Dès le prélèvement effectué, les flacons sont fermés avec des bouchons en silicone recouverts de Téflon (Hewlett Packard, réf. 9301-0976) puis sertis avec des capsules en aluminium (Alltech, réf. 6638), et placés à l'obscurité dans une enceinte dont la température est de 4 °C. Une étude préalable (non publiée) nous a permis de constater que dans ces conditions, aucune perte significative de THM n'était observée pendant au moins quatre jours. Les analyses ont donc toutes été effectuées dans ce délai.

2.3 Technique de dosage

Les dosages sont effectués en chromatographie gazeuse selon la technique dite de « l'espace de tête ». Ils font appel à un échantillonneur « Headspace Sampler 19395A » (Hewlett Packard) dont le bain-marie est à 50 °C, un chromatographe en phase gazeuse (Hewlett Packard Series 115890) équipé d'un injecteur split de température 250 °C et d'un détecteur ECD Ni⁶³ de température 300 °C. La colonne est de type Mégabore avec une phase liquide CP Sil.8 CB (Chrompack). Les calculs sont effectués avec l'intégrateur « Integrator 3396A » (Hewlett Packard).

Un mélange étalon des différents THM est préparé à partir de solutions « mères » : Bromodichlorométhane Supelco 4-8540 à 2,5 g/l, Bromoforme Supelco 4-8539 à 10 g/l, Chloroforme Prolabo 22-711-324 à 2,52 g/l et Dibromochlorométhane Supelco 4-8542 à 1,22 g/l. Il permet de vérifier quotidiennement la calibration du détecteur. Chaque série de mesures est précédée d'une analyse de blanc (eau d'Evian ne contenant pas de THM) et d'une analyse du mélange étalon permettant de calculer les taux de THM.

La reproductibilité et la sensibilité de la méthode ont été testées en utilisant de l'eau d'Evian dopée. Les seuils de détection obtenus sont de 1 µg/l pour le chloroforme, le dichlorobromométhane et le dibromochlorométhane et de 5 µg/l pour le bromoforme. Pour une concentration en chloroforme de 44 µg/l, le coefficient de variation relevé est de 9 % (n = 10).

Les comparaisons entre les différentes séries de mesures de concentrations en THM dans l'eau ont été effectuées par le test non paramétrique de Mann et Whitney. Celui-ci a été choisi en raison de l'absence d'information concernant la normalité de la distribution des concentrations en THM dans l'eau et de la petite taille de nos échantillons.

3 – RÉSULTATS

Les concentrations en THM de l'eau de ville sont mesurées à l'entrée des deux chaînes de pré-traitement. Aucune différence n'est décelable entre les deux circuits ($p = 0,05$). Les composés retrouvés sont le chloroforme à des concentrations variant de 37 à 94 $\mu\text{g/l}$ (moyenne = 56,4 $\mu\text{g/l}$) et le dichlorobromométhane à des teneurs allant de 4 à 7 $\mu\text{g/l}$ (moyenne = 5,1 $\mu\text{g/l}$). Aucun des échantillons ne contenait de bromoforme et de dibromochlorométhane à des concentrations supérieures aux seuils de détection de ces substances (tabl. 1).

Tableau 1 Concentrations moyennes, minimales et maximales en THM dans le circuit de pré-traitement (en $\mu\text{g/l}$).

Table 1 THM mean concentration in the water treatment plant.

Sites	Produits	Eau de ville	Après chloration	Après adoucisseurs	Après charbon	Après osmose
Site A	CHCl_3	57,9 (37-94)	60,0 (41-98)	62,0 (43-93)	26,6 (9-50)	5,4 (1-10)
	CHCl_2BR	5,1 (4-7)	5,1 (4-7)	5,7 (5-8)	1,1 (0-3)	0,0 (0)
Site B	CHCl_3	55,0 (38-80)	56,9 (36-93)	58,9 (40-85)	57,3 (45-69)	10,5 (10-12)
	CHCl_2Br	5,0 (4-7)	5,0 (4-6)	5,6 (4-7)	9,1 (7-11)	0,9 (0-1)

Les valeurs de chloroforme mesurées s'élèvent légèrement mais de façon significative immédiatement après la chloration dans le circuit A et en aval des adoucisseurs pour les deux sites ($p = 0,05$). Le dichlorobromométhane est augmenté significativement en aval des adoucisseurs dans les deux chaînes de pré-traitement ($p = 0,05$). L'amplitude de ces variations est respectivement de 7 et de 12 % des concentrations initiales.

En aval du filtre à charbon actif du circuit B, le niveau de dichlorobromométhane est augmenté de manière significative par rapport au point de prélèvement précédent ($p = 0,05$). Par contre, la concentration de chloroforme est inchangée. Dans le circuit A, pour les deux produits, le passage dans la cartouche de charbon est à l'origine d'une baisse très significative des concentrations ($p = 0,01$). Toutefois, alors que l'élimination atteignait 90 % pour le chloroforme et 100 % pour le dichlorobromométhane lors de la première série de mesures, elle n'est plus respectivement que de 7 et 50 % sept semaines plus tard.

L'efficacité des modules d'osmose inverse, illustrée par les valeurs exposées dans le tableau 1, reste sensiblement constante tout au long de l'étude. Elle est meilleure pour le dichlorobromométhane et ceci de façon

hautement significative et ne diffère pas d'un circuit à l'autre ($p = 0,01$). Elle porte en moyenne sur 82 % du chloroforme et 91 % du dichlorobromométhane présents dans l'eau qui parvient aux modules.

Dans le service B, à l'issue du pré-traitement, il persiste des THM dans l'eau. Les concentrations moyennes relevées sont de 10,5 $\mu\text{g/l}$ pour le chloroforme et de près de 1 $\mu\text{g/l}$ pour le dichlorobromométhane. Au site A, l'eau issue du circuit de pré-traitement ne contenait que du chloroforme à des doses voisines du seuil de détection au début de cette étude (fig. 3). Sept semaines plus tard, il y a est retrouvé à une concentration proche de celle observée dans l'eau osmosée du site B.

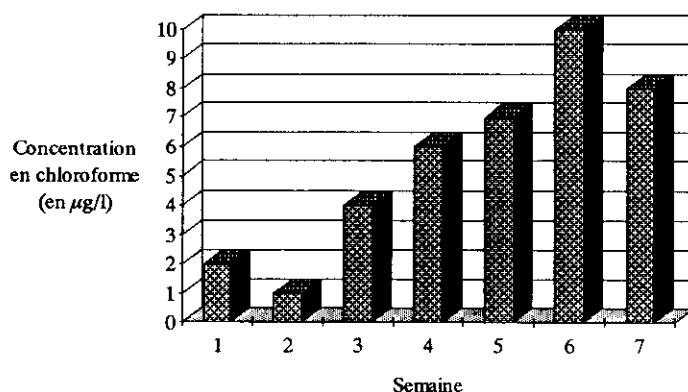


Figure 3 Concentrations en chloroforme observées dans l'eau osmosée du site A (en $\mu\text{g/l}$).

Chloroform concentrations in the water after reverse osmosis in the first departement.

La dernière étape de ce travail a consisté à explorer le devenir du chloroforme au cours de son passage dans le rein artificiel. Pour cela nous avons effectué des mesures dans l'eau, au cours de deux séances de dialyse, en aval et en amont du rein. Elles montrent une diminution hautement significative des concentrations ($p = 0,01$) (fig. 4). La proportion de chloroforme qui disparaît varie de 17 à 67 % avec une moyenne de 45 %.

4 – DISCUSSION

4.1 Les THM dans la chaîne de pré-traitement

Les risques potentiels liés à la présence de THM dans l'eau utilisée pour la dialyse ont déjà été évoqués par KRONELD et REUNANEN (1983, 1985). Ces auteurs se sont intéressés surtout au passage des THM dans le sang des

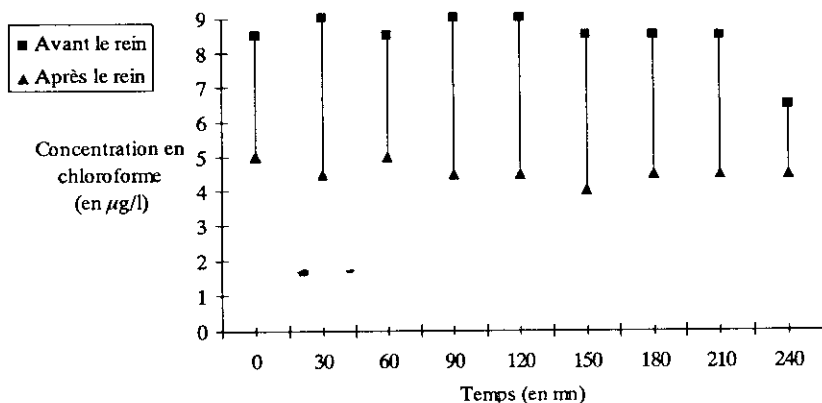


Figure 4 Concentration moyennes en chloroforme relevées en cours de séances de dialyse (en µg/l).

Chloroform mean concentration in water during an haemodialysis period.

sujets mais ils ont apporté un certain nombre d'informations sur le traitement de l'eau. L'installation en service dans leur site d'étude est globalement similaire à celles sur lesquelles nous avons travaillé. Ces auteurs ont effectué, comme nous l'avons fait, des prélèvements aux principales étapes du circuit de pré-traitement. Les dosages ont été réalisés en chromatographie gazeuse, après extraction au pentane. Bien que cette méthode soit différente de celle que nous avons utilisée, il nous a semblé intéressant de rapporter ces résultats pour alimenter notre discussion. Les valeurs obtenues par ces auteurs sont regroupées dans le tableau 2.

Tableau 2 Concentrations en THM observées dans le circuit de pré-traitement (en µg/l) selon KRONELD et REUNANEN, (1983).

Table 2 THM concentration in the water treatment plant according to KRONELD et REUNANEN, (1983).

Produit	Eau de ville	Après adoucisseurs	Après charbon	Après osmose
CHCl ₃	73,2	56,8	58,0	36,2
CHCl ₂ Br	130	11,1	11,6	8,0
CHClBr ₂	2,01	1,8	1,9	1,2

Les concentrations en haloformes de l'eau de ville sont assez importantes dans les eaux distribuées dans l'agglomération nancéienne. Ceci trahit l'origine superficielle de l'eau utilisée et l'efficacité incomplète de l'épuration des matières organiques. KRONELD et REUNANEN (1983) semblent au premier

abord disposer d'une eau contenant plus de THM. En fait, il est à noter que leur étude, contrairement à la nôtre, s'est déroulée durant l'été, saison pendant laquelle les concentrations dans l'eau sont parmi les plus élevées (STEVENS *et al.*, 1976 ; ARGUELLO, 1979).

Nos résultats mettent en évidence un effet modéré mais tout de même significatif de la chloration, qui se poursuit jusqu'au point de prélèvement faisant suite aux adoucisseurs. Nous pouvons en tirer deux remarques. D'une part, l'eau de ville conserve une capacité de formation de THM à son entrée dans le circuit. Un temps de contact très court avec le chlore explique sans doute la faible importance de la réaction. D'autre part, les adoucisseurs n'ont aucun effet décelable sur ces composés. La comparaison avec l'étude finlandaise est ici difficile à établir dans la mesure où aucune précision ne nous y est apportée sur le niveau de chloration et le type de résine utilisé.

A la lecture de nos résultats, l'étape du filtre à charbon actif apparaît comme essentielle pour la rétention des THM. En effet, la différence que nous observons entre les deux circuits ne peut être attribuée qu'à la durée de fonctionnement des cartouches. Le filtre du site B, mis en fonctionnement depuis plus d'un an, ne fait plus preuve d'aucune efficacité. Celui du site A était neuf au début de notre étude. Nous avons donc observé en sept semaines, le phénomène de saturation déjà décrit à plusieurs reprises dans les installations de traitement de l'eau potable (ROOK, 1976 ; MC GUIRE *et al.*, 1991). Manifestement, KRONELD et REUNANEN (1983) ont réalisé leurs mesures avec une cartouche saturée car ils ne constatent aucune efficacité de cette étape de traitement.

Les résultats obtenus au niveau de l'osmose inverse sont tout à fait conformes aux informations qui nous sont fournies par la littérature (SCHIPPERS et KOSTENSE, 1981 ; REINHARD *et al.*, 1986). Selon ces auteurs, nous pouvons attribuer les bonnes performances du dispositif d'osmose aux membranes en polyamides qui le composent. Il semble en effet qu'avec un dispositif utilisant l'acétate de cellulose, les résultats auraient été nettement moins bons, voire nuls. KRONELD et REUNANEN (1983) n'ont observé à ce niveau qu'une baisse de 60 % des THM. Ils ne précisent toutefois ni le nombre de modules d'osmose dont ils disposent, ni la nature de la membrane utilisée.

Au total, les auteurs finlandais obtiennent des taux de THM qui sont environ trois fois supérieurs à ceux que nous avons pu constater dans l'eau de dialyse. Comme nous l'avons montré, cette situation n'est cependant pas une fatalité puisque quelques adaptations du schéma de pré-traitement doivent permettre d'y remédier.

En ce sens, notre étude permet d'ouvrir plusieurs voies de réflexion aux responsables des unités de dialyse. Nous confirmons en effet l'utilité du choix d'une ressource en eau à charge organique aussi faible que possible, mais pas seulement pour éviter les phénomènes de colmatage des membranes. Nous mettons en évidence la nécessité de changer fréquemment le filtre à charbon actif des circuits de pré-traitement, ou à défaut, de mettre au point des protocoles de régénération simplifiés. Nous soulevons par ailleurs le problème de l'utilisation des membranes en acétate de cellulose dans les modules d'osmose inverse, qui pourraient être à l'origine de concentrations de

THM dans l'eau de dialyse bien supérieures à celles que nous avons observées.

Il convient de s'interroger également sur les autres modes de dialyse et notamment sur la pratique de la dialyse à domicile. En effet, le pré-traitement y est parfois considérablement réduit et il est vraisemblable que, dans ces conditions, l'exposition des sujets soit encore accrue.

Enfin, cette étude appelle un complément d'investigations concernant les autres sous-produits de chloration qui sont responsables de la majeure partie de la mutagénicité des eaux chlорées (MEIER, 1988).

4.2 Le risque toxique

A chaque séance de dialyse, selon les débits habituellement appliqués au dialysat (500 à 550 ml/mn) et la durée de l'épuration (3 à 6 h), ce sont de 0,9 à 2,1 mg de chloroforme qui transitent par le rein artificiel. Ces chiffres reposent sur une concentration moyenne en chloroforme dans l'eau osmosée de 10,5 µg/l. Ils représentent la dose d'exposition « externe » des patients à chaque séance.

MAXWELL *et al.* (1991) estiment à 3,2 µg/kg/j la dose « externe » à laquelle serait exposé un sujet qui consommerait durant toute son existence de l'eau contenant 100 µg/l de THM. Pour une eau contenant 200 µg/l de chloroforme, limite supérieure recommandée par l'OMS pour l'eau potable, cette dose peut être évaluée à 6,4 µg/kg/j. De la même manière, nous pouvons apprécier l'exposition liée à la pratique de l'hémodialyse en nous fondant sur les durées et débits habituels (*tabl. 3*).

Tableau 3 Doses d'exposition externes journalières au chloroforme liées à la pratique de l'hémodialyse.

Table 3 *Daily external exposure to chloroform for dialysis patients.*

Sujet	Poids (en kg)	Débit de dialysat (en ml/mn)	Durée de la dialyse (en mn)	Dose d'exposition externe journalière (en µg/kg/j)
Adulte	70	550	5	11
Enfant de 10 ans	30	500	4	18
Enfant de 2 ans	10	500	4	54

Nous constatons que dans tous les cas, les chiffres obtenus ne sont pas conformes aux recommandations. Dans le cas extrême d'un enfant d'environ deux ans, ils dépassent même celles-ci d'un facteur neuf.

KRONELD et REUNANEN (1985) suggèrent que 50 à 60 % de la quantité de THM présente en amont du rein artificiel passe dans le sang des sujets. Les deux expériences que nous avons menées sur le chloroforme donnent des chiffres un peu moins élevés (45 %). En fait, différents facteurs doivent

intervenir dans ces résultats : la nature, l'épaisseur et la surface de la membrane semi-perméable utilisée, les débits de sang et de dialysat appliqués et, peut-être, la capacité de chaque individu à éliminer ces substances. La détermination de l'exposition « interne » au chloroforme des sujets dialysés nécessiterait donc un travail complémentaire.

D'une manière générale, nous pouvons cependant affirmer que l'hémodialyse est responsable d'une surexposition des sujets qui en bénéficient au chloroforme, et probablement, dans une moindre mesure, au dichlorobromométhane. Pour autant, compte tenu du doute existant sur les effets chroniques de ces produits, les résultats de notre étude ne nous permettent pas de quantifier de façon formelle le risque toxique qui en découle.

A défaut, ils ouvrent plusieurs voies de recherche concernant notamment les effets à long terme du chloroforme. Il est probable que la majeure partie du produit passé dans le sang soit éliminée aussitôt par voie respiratoire comme l'ont montré FRY *et al.* (1972) au décours d'une prise unique par voie orale. Toutefois différents auteurs ont constaté une pénétration rapide dans les tissus (VOGT *et al.*, 1980 ; KRONELD, 1986 ; GARGAS *et al.*, 1989). Une accumulation du chloroforme chez les dialysés est donc possible. A ce titre des études approfondies portant sur les concentrations sanguines et tissulaires de ce produit chez les sujets bénéficiant de l'hémodialyse seraient enrichissantes. Le métabolisme du chloroforme a déjà fait l'objet de nombreux travaux. POHL *et al.* (1977) et MANSUY *et al.* (1977) ont ainsi mis en évidence *in vitro* la formation d'un métabolite actif : le phosgène (COCl_2). Celui-ci en exerçant une toxicité sur les cellules, pourrait être à l'origine d'effets délétères pour les organismes. De ce fait, il serait particulièrement intéressant de réaliser des enquêtes épidémiologiques auprès des patients dialysés les plus exposés au chloroforme.

CONCLUSION

L'étude que nous avons menée visait à préciser si la pratique de l'hémodialyse expose les patients qui en bénéficient à des doses importantes de trihalométhanes. Pour cela, nous avons tenté de déterminer l'efficacité du complément d'épuration dont bénéficie l'eau réservée à cet usage. Nous avons pu montrer ainsi que deux des étapes du pré-traitement contribuent à la rétention de ces composés. La première d'entre elles est la filtration sur charbon actif. Nous avons constaté que ce dispositif, qui élimine initialement plus de 80 % des THM, se sature après quelques semaines de fonctionnement. Il convient donc de renouveler fréquemment le charbon pour obtenir les meilleurs résultats possibles. La seconde étape efficace est l'osmose inverse. Elle est particulièrement performante, notamment si des membranes en polyamides sont utilisées.

L'élimination des THM par le pré-traitement est donc quasi totale si ces deux dispositifs fonctionnent de façon optimale. Avec des charbons saturés,

nous avons observé dans l'eau issue du pré-traitement des concentrations en chloroforme voisines de 10 µg/l. En tenant compte des importants volumes nécessaires à chaque patient dialysé, nous avons calculé que de telles valeurs exposent les sujets à des doses pouvant être 10 fois supérieures à celles qui sont recommandées par l'OMS pour l'eau potable. Nous avons également constaté qu'une partie du chloroforme disparaît au cours de la traversée du rein artificiel, ce qui est en faveur d'un passage dans le sang des patients. Ces observations confirment de précédentes données de la littérature.

D'autres investigations pourraient être menées afin de préciser le devenir de ce chloroforme dans l'organisme des patients. Il conviendrait également d'observer l'effet du circuit de pré-traitement sur les autres sous-produits de la chloration de l'eau et de rechercher la présence de ces composés dans les solutions utilisées pour les autres modes d'épuration extra-rénale.

Plus généralement enfin, cette étude est un argument supplémentaire dans le débat sur l'établissement des valeurs de référence. Elle prouve en effet que même si les valeurs déterminées semblent assurer un risque minimal, il existe des situations particulières qui exigent que des efforts d'épuration encore plus importants soient accomplis.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient pour leur collaboration les techniciennes de chromatographie du Laboratoire d'Hygiène et de Recherche en Santé Publique ainsi que les équipes soignantes des services de Néphrologie adultes et enfants des Hôpitaux de Brabois.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ALFREY A.C., 1976. The dialysis encephalopathy syndrome: possible aluminium intoxication. *N.Engl.J.Med.*, 294,184-188.
- ARGUELLO M.D., 1979. THM in water: a report on the occurrence, seasonal variation in concentrations, and precursors of THM. *Jour.AWWA.*, 71,504-508.
- BULL R.J., 1985. Carcinogenic and mutagenic properties of chemicals in drinking water. *Sci.Total.Environ.*, 47, 385-413.
- BULL R.J., C.GERBA, R.R.TRUSSELL, 1990. Evaluation of the health risks associated with disinfection. *Crit.Rev.Environ.Cont.*, 20 (2), 77-113.
- CONDIE L.W., C.L. SMALLWOOD, R.D. LAURIE, 1983. Comparative renal and hepatotoxicity of halomethanes: bromodichloromethane, bromoform, chloroform, dibromochloromethane and methylene chloride. *Drug.Chem.Toxicol.*, 6 (6), 563-578.

- DUNNICK J.K., S.L. EUSTIS, H.S. LILJA, 1987. Bromodichloromethane, a trihalomethane that produces neoplasms in rodents. *Cancer Research*, 47, 5189-5193.
- ELLIOT H.L., 1978. Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Brit.Med.J.*, 1,1101
- FRY B.J., T.TAYLOR, D.E.HATHWAY, 1972. Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 196, 98-111.
- GARGAS M.L., R.J.BURGESS, D.E. VOISARD, G.H. CASON, M.E. ANDERSEN, 1989. Partition coefficients of low molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 98, 87-99.
- IARC, 1991. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 52: Chlorinated drinking water; chlorination by-products; some other halogenated compounds. Lyon, France.
- KRONELD R., 1986. Chloroform in tap water and human blood. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 36, 477-483
- KRONELD R., M. REUNANEN, 1983. Volatile halocarbons in tap water as a problem in haemodialysis therapy. *Clin.Chim.Acta*, 129, 141-149
- KRONELD R., M. REUNANEN, 1985. Volatiles halocarbons in haemodialysis therapy. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.*, 35, 583-592.
- LAVIGNE J.G., C. MARCHAND, 1974. The role of metabolism in chloroform hepatotoxicity. *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 29, 312-326.
- MC GUIRE M.J., M.K. DAVIS, C.H. TATE, E.M. AIETA, E.W. HOWE, J.C. CRITTENDEN, 1991. Evaluating GAC for trihalomethane control. *Jour.AWWA.*, 83 (1),38-48
- MANSUY D., BEAUNE Ph., CRESTEIL Th., LANGE M. & LEROUX J.P., 1977. Evidence for phosgene formation during liver microsomal oxidation of chloroform. *Biochem. Biophys.Res.Comm.*, 79 (2), 513-517.
- MAXWELL N.I., D.E.BURMASTER, D. OZONOFF, 1991. Trihalomethanes and maximum contaminants levels: the significance of inhalation and dermal exposures to chloroform in household water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 14, 297-312.
- MEIER J.R., 1988. Genotoxic activity of organic chemicals in drinking water. *Mutat. Res.*, 196, 211-245.
- MERSCH-SUNDERMANN V., 1989. Untersuchungen zur Mutagenität organischer Mikrokontaminationen in der Umwelt. II. Mitteilung : Die Mutagenität leichtflüchtiger Organohalogene im Salmonella-Mikrosomen-Test (Ames-Test) unter Berücksichtigung der Kontaminationen von Grund und Trinkwässern. *Zbl. Bakt. Hyg., B* 187 (3), 230-243.
- MUGHAL F.H., 1992. Chlorination of drinking water and cancer: a review. *J.Environ. Pathol.Toxicol.Oncol.*, 11 (5), 287-292.
- NEAL R.A., 1990. Assessing toxicity of drinking water contaminants: an overview. *Jour.AWWA*, 82, 44-47.
- POHL L.R., BHOOSHAN B., WHITTAKER N.F. & KRISHNA G., 1977, Phosgene: a metabolite of chloroform, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 79 (3), 684-691.
- RAO K.N., M.A.VIRJI, M.A.MORACA, W.F. DIVEN, T.G. MARTIN, S.M. SCHNEIDER, 1993. Role of serum markers for liver function and liver regeneration in the management of chloroform poisoning. *Jour.Anal.Toxicol.*, 17, 99-102.
- REINHARD M., N.L.GOODMAN, P.L. McCARTY, D.G.ARG0, 1986. Removing trace organics by reverse osmosis using acetate and polyamide membranes. *Jour.AWWA.*, 78 (4), 163-174.
- ROOK J.J., 1974. Formation of haloforms during chlorination of natural waters. *Jour. Wtr. Trtmt. Exam.*, 23 (2), 234-243.
- ROOK J.J., 1976. Haloforms in drinking water. *Jour.AWWA.*, 68, 158-172.
- SCHIPPERS J.C., A.KOSTENSE, 1981. Quality improvement by reverse osmosis. *H2O*, 14, 610-616.
- STEVENS A.A., C.J. SLOCUM, D.R. SEEGER, 1976. Chlorination of organics in drinking water. *Jour. AWWA.*, 68, 615-620.
- SYMONS, J.M., 1975. National Organics Reconnaissance Survey for Halogenated Organics. *Jour. AWWA.*, 67, 634-641.
- THEISS J.C., G.D. STONER, M.B. SHIMKIN, E.K. WEISBURGER, 1977. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary

tumor response in strain A mice. *Cancer Research*, 37, 2717-2720.

VOGT C.R., J.C. LIAO, A.Y. SUN, 1980. Extraction and determination of chloroform in

rat blood and tissues by gas chromatography-electron-capture detection: distribution of chloroform in the animal body. *Clin.Chem.*, 26 (1), 66-68.