

Rapport d'atelier

Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts

Christina J. Mills, Richard J. Bull, Kenneth P. Cantor, John Reif, Steve E. Hrudey, Patricia Huston et un groupe d'experts

Source : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cdic-mcc/19-3/b_f.html

Résumé

Les résultats d'études menées sur les sous-produits de la chloration de l'eau laissent entrevoir la possibilité d'un risque accru de cancers de la vessie et du côlon ainsi que d'effets nocifs sur la reproduction et le développement, tels qu'une hausse des taux d'avortement spontané et d'anomalies foetales. Santé Canada a invité un groupe d'experts à un atelier afin de déterminer si des mesures supplémentaires doivent être prises. Avant la réunion, les participants ont reçu des documents d'information et une liste de questions clés à examiner. Lors de l'atelier, les experts ont présenté une vue d'ensemble des connaissances sur les sous-produits de la chloration de l'eau acquises à partir d'études toxicologiques, d'études épidémiologiques portant sur le cancer et les effets indésirables de ces composés sur la reproduction et le développement, et de l'évaluation des risques. Le présent document résume l'information contenue dans les exposés et les documents d'information, décrit le consensus entourant l'évaluation des preuves relatives au niveau de risque et propose certaines avenues de recherche.

Mots clés : cancer; chloramination; chloration; chlore; désinfection by-produits; épidémiologie; ozonation; santé reproductive; toxicologie; trihalométhanes

Introduction

Un certain nombre d'études épidémiologiques récentes, dont une étude réalisée en 1995 et commanditée par Santé Canada, ont révélé une légère augmentation du risque de cancer de la vessie chez les personnes qui avaient consommé de l'eau à forte teneur en sous-produits de la chloration. D'autres études portant sur ces produits ont suggéré l'existence possible d'un risque accru de cancers du côlon et du rectum, ainsi que d'effets indésirables sur la reproduction et le développement, tels qu'une hausse des taux d'avortement spontané et d'anomalies foetales.

Les sous-produits de la chloration proviennent des procédés de purification de l'eau utilisés depuis des décennies pour prévenir la propagation de maladies bactériennes. La chloration de l'eau est considérée comme l'une des plus importantes initiatives de santé publique du siècle. En conséquence, il faut tenir compte de l'importance de la désinfection de l'eau lorsqu'on examine la nécessité de prendre des mesures supplémentaires concernant les risques pour la santé humaine que représentent les sous-produits de la chloration. À l'heure actuelle au Canada, le niveau acceptable des sous-produits les plus courants, les trihalométhanes (THM), est de 100 µg/L.

D'autres désinfectants, comme la chloramine et l'ozone, créent également des sous-produits. La toxicité de ceux-ci n'a pas été étudiée en profondeur.

Ces préoccupations ont amené les responsables du Laboratoire de lutte contre la maladie à se demander si les politiques canadiennes actuelles ayant trait aux sous-produits de la chloration devraient être revues, à la lumière des données qui s'accumulent au sujet du risque associé à ces produits. Une réunion s'est donc tenue à Ottawa les 1er et 2 mai 1997. Au nombre des participants se trouvaient d'éminents spécialistes en épidémiologie, toxicologie, santé publique et qualité de l'eau. Les objectifs de cette réunion étaient de recueillir des conseils éclairés sur les risques de cancer et de troubles de la reproduction qui sont associés à l'exposition aux sous-produits de la chloration de l'eau, de déterminer leur importance pour la santé publique et de recommander à Santé Canada les mesures à prendre.

Un processus en trois étapes a été entrepris en vue d'atteindre ces objectifs. Avant la réunion, les participants ont reçu des documents d'information et une série de questions clés à examiner. Lors de l'atelier, les experts ont présenté une vue d'ensemble des connaissances sur les sous-produits de la chloration de l'eau acquises à partir d'études toxicologiques, d'études épidémiologiques portant sur le cancer et les effets indésirables sur la reproduction et le développement, et de l'évaluation des risques. Ensuite, les participants ont répondu aux questions clés et ils ont présenté les conclusions et formulé des recommandations.

Le présent document résume l'information contenue dans les exposés et les documents d'information, décrit le consensus entourant l'évaluation des preuves relatives au niveau de risque et propose certaines avenues de recherche.

Toxicologie

Richard J. Bull

La chloration de l'eau potable est le moyen le plus rentable de prévenir la propagation d'infections d'origine hydrique et elle est utilisée couramment en santé publique depuis près d'un siècle. En 1974, on a identifié l'une des principales classes de sous-produits de la chloration, les trihalométhanes (THM). Leur concentration dans l'eau chlorée est beaucoup plus élevée que dans l'eau de source. Les THM résultent des interactions entre le chlore et les matières organiques présentes naturellement dans l'eau.

Les nombreux sous-produits de la chloration de l'eau ont été classés en deux grands groupes : les sous-produits halogénés et les sous-produits non halogénés (tableau 1). Les sous-produits halogénés les plus courants sont les THM; dans ce groupe, le chloroforme est celui que l'on retrouve le plus souvent et en concentrations les plus élevées. Les acides haloacétiques viennent au deuxième rang et comprennent l'acide dichloroacétique et l'acide trichloroacétique. Les sous-produits non halogénés sont généralement des métabolites ou des substrats naturels.

Le principal déterminant de la concentration des sous-produits est la teneur en matières organiques dans l'eau d'origine. Voilà pourquoi les usines de purification qui prélèvent leur eau dans les eaux de surface (lacs, rivières et réservoirs) produisent de l'eau qui possèdent des concentrations plus élevées de sous-produits que celles qui s'approvisionnent à même les eaux

souterraines (puits, sources). Après la chloration, les concentrations de THM varient de 30 à 150 µg/L pour les eaux de surface et de 1 à 10 µg/L pour les eaux souterraines. La nature et la quantité de sous-produits formés dépend de la teneur et de la nature des matières organiques, ainsi que du pH du milieu et de la concentration des bromures dans l'eau.

TABLEAU 1

Principales classes de sous-produits de la chloration

COMPOSÉS HALOGÉNÉS

Trihalométhanes

- chloroforme
- bromodichlorométhane
- dibromochlorométhane
- bromoforme

Haloacétates

- dichloroacétate
- trichloroacétate
- bromochloroacétate
- dibromoacétate
- bromodichloroacétate

Haloacétonitriles

- dichloroacétonitrile
- bromochloroacétonitrile

Haloaldéhydes

Halocétones

Halohydroxyfuranones

COMPOSÉS NON HALOGÉNÉS

Aldéhydes

Cétones

Acides carboxyliques

TABLEAU 2

Cancer et exposition aux sous-produits de la chloration : études animales^a

Sous-produit de la chloration/

Auteur (année) Animal

étudié Effet

TRISHALOMÉTHANES

chloroforme

National Cancer Institute^b (1976) Souris Tumeurs du foie

National Cancer Institute^b (1975) Rats Tumeurs du rein

Jorgenson (1985) Rats Tumeurs du rein

bromodichlorométhane

National Toxicology

Programb (1987) Rats Tumeurs du côlon et du rein

National Toxicology

Programb (1987) Souris Tumeurs du foie et du rein

chlorodibromométhane

National Toxicology

Programb (1987) Souris Tumeurs du foie

bromoforme

National Toxicology

Programb (1989) Rats Tumeurs du côlon

ACIDES HALOACÉTIQUES

acide dichloroacétique

Herren-Freund (1987), Bull (1990),

DeAngelo (1991), Daniel (1992),

Pereira (1996) Souris Tumeurs du foie

DeAngelo (1996) Rats Tumeurs du foie

acide trichloroacétique

Herren-Freund (1987), Bull (1990),

Pereira (1996) Souris Tumeurs du foie

acide bromodichloroacétique

Bull Souris Tumeurs du foie et du poumon

acide dibromoacétique,

Bull Souris Tumeurs du foie

So (1995) Rats Foyers d'anomalies au

niveau des cryptes du côlon

acide bromochloroacétique

Bull Souris Tumeurs du foie

HALOACÉTONITRILES

haloacétonitriles bromés

Bull (1985) Souris Tumeurs de la peau

a Études non publiées inscrites en italique

b Des États-Unis

Études de cancérogénèse chez l'animal

Une évaluation toxicologique approfondie des sous-produits de la chloration est difficile en raison du grand nombre de sous-produits existants et de leurs différents mécanismes d'action qui peuvent exercer un effet cancérigène. À ce jour, les études animales ont plutôt porté sur les sous-

produits auxquels les humains sont très exposés ou qui sont le plus préoccupants sur le plan toxicologique (tableau 2). Ainsi, le type de tumeurs observé le plus fréquemment a été le cancer du foie, chez le rat et la souris exposés à des THM et à des haloacétates.

Les modalités d'induction du cancer semblent varier selon les sous-produits et les espèces. Par exemple, le chloroforme semble provoquer le cancer par un mécanisme non génotoxique (ou épigénétique) et seulement après une exposition massive. Certains cancers sont spécifiques à une espèce : par exemple, le trichloroacétate cause le cancer du foie chez la souris, mais non chez le rat. Par ailleurs, le cancer du foie dû à des sous-produits chlorés n'a jamais été détecté chez l'humain, ce qui donne à penser que les sous-produits provoquent le cancer du foie selon des mécanismes spécifiques à une espèce ou à des degrés d'exposition considérablement plus élevés que les normes actuelles.

Certains des THM plus rares, comme le bromodichlorométhane, induisent le cancer du côlon chez la souris. Le dibromoacétate a été associé à la formation de foyers d'anomalies au niveau des cryptes dans la portion distale du côlon chez le rat. Ces observations présentent un intérêt particulier car, selon certaines études épidémiologiques, le cancer du côlon a été associé à une exposition à des concentrations élevées de THM.

Études animales relatives aux effets sur le développement et la reproduction

La plupart des travaux de recherche en toxicologie sur les sous-produits de la chloration ont plutôt porté sur la cancérogénèse. Toutefois, à la lumière de données épidémiologiques récentes, les études effectuées sur les effets de ces produits sur le développement et la reproduction méritent considération (tableau 3). L'observation au sujet du développement la plus fréquente était les anomalies des tissus mous, y compris les atteintes de la cloison ventriculaire. L'exposition aux haloacétonitriles a été associée à la mort d'embryons chez le rat. La dégénérescence de l'épithélium testiculaire a été observée chez le rat et le chien après une exposition aux haloacétates, mais aucune corrélation n'a été décelée dans les études réalisées auprès d'humains.

TABLEAU 3

Effets sur la reproduction et le développement
et exposition aux sous-produits de la
chloration : études animales

Auteur
(année) Animal
étudié Type de
sous-produit de
la chloration Effet
Epstein (1992)

Smith (1988)
Smith (1989) Rat
Rat
Rat Dichloroacétate
Trichloroacétonitrile
Dichloroacétonitrile Malformations des tissus mous
Smith (1988)
Smith (1989) Rat
Rat Haloacétonitriles Mort de l'embryon
Toth (1992)
Lander (1994) Rat
Rat Dichloroacétate
Dibromoacétate Dégénérescence de l'épithélium testiculaire
Cicmanec (1991) Chien Dichloroacétate Dégénérescence de l'épithélium testiculaire

Bien que des observations faites chez les animaux de laboratoire montrent que des niveaux élevés d'exposition aux sous-produits induisent le cancer, il reste un certain nombre d'interrogations. Pris isolément, aucun des sous-produits chlorés ayant fait l'objet d'études toxicologiques ne semble être cancérigène aux niveaux d'exposition auxquels sont soumis les humains. En outre, les preuves d'effet cancérigène diffèrent selon qu'il s'agit d'études toxicologiques ou épidémiologiques : l'exposition aux sous-produits est le plus souvent associée au cancer du foie chez l'animal et au cancer de la vessie chez l'humain. Ces différences soulèvent des questions quant à la justesse des estimations actuelles de risque de cancer dérivées d'études animales.

Il est maintenant reconnu que les risques liés à la consommation d'eau chlorée ne peuvent être déterminés avec exactitude par la simple sommation des risques toxicologiques de chacun des sous-produits. Les premières études toxicologiques de mélanges de sous-produits ont permis d'obtenir peu de preuves convaincantes de la présence d'effets indésirables. Mais ces données ne peuvent pas être extrapolées à l'humain en partie à cause de la diversité des mélanges de sous-produits que les eaux traitées peuvent présenter. Il faudra effectuer d'autres recherches sur cette hypothèse pour cerner cette question complexe.

Épidémiologie du cancer

Kenneth P. Cantor

Depuis 20 ans, un nombre considérable de travaux de recherche en épidémiologie ont porté sur les associations possibles entre les sous-produits de la chloration de l'eau et le cancer. Pendant cette période, la qualité des travaux s'est améliorée à un point tel que l'inclusion des premières études dans une analyse critique est controversée. Les premières études épidémiologiques étaient de nature écologique, et visaient à établir une corrélation entre les taux de mortalité par cancer dans une région selon l'âge, le sexe et la race, pour des réserves d'eau de surface qui ont été

chlorées par rapport à ceux relevés pour les réserves d'eau de puits, chlorées ou non. Les cancers le plus souvent associés à l'eau chlorée sont ceux de la vessie, du côlon et du rectum.

Les résultats des premières études ont suscité de nombreuses études cas-témoins qui ont eu recours aux registres de mortalité pour repérer des cas et des groupes de comparaison. Dans la plupart de ces études, l'approvisionnement en eau était défini comme étant celui du dernier lieu de résidence, selon le certificat de décès. Certains auteurs ont pris le lieu de naissance (également inscrit sur le certificat de décès), tandis que d'autres ont recueilli les antécédents d'exposition des sujets en interrogeant les proches.

En 1992, Morris et ses collaborateurs ont publié les résultats d'une méta-analyse visant à évaluer les données à l'appui d'une relation entre la chloration de l'eau potable et les affections malignes. L'analyse finale a porté sur 10 études. À l'aide des chiffres fournis dans chacune d'elles et d'un modèle sur les effets aléatoires, les chercheurs ont obtenu une estimation unique du risque relatif lié aux tumeurs spécifiques de chaque organe.

Ils ont trouvé que l'exposition à l'eau de surface chlorée était associée à une hausse statistiquement significative du risque relatif de cancers de la vessie et du rectum (rapports de cotes = 1,20 et 1,34, respectivement). Même lorsque les variables de confusion comme le tabagisme, la vie en milieu urbain et l'emploi étaient prises en compte, les risques ne diminuaient pas. Le risque estimé de cancer du côlon n'était pas significatif sur le plan statistique, mais l'incidence augmentait proportionnellement à la dose.

Ces études comportaient de nombreuses lacunes. Bon nombre d'entre elles reposaient sur des estimations approximatives de l'exposition aux sous-produits; la mesure des variables de confusion n'était pas uniforme; et certaines études avaient des biais de sélection et les taux de réponses faibles. Nous disposons maintenant d'études faites à partir de données d'exposition plus exactes et tenant compte d'un plus grand nombre de facteurs confusionnels potentiels, qui offrent ainsi des résultats plus concluants.

Les tableaux 4, 5 et 6 présentent ces études épidémiologiques mieux conçues. Dans la plupart des études, les risques relatifs sont déduits à partir du calcul des rapports de cotes. Pour simplifier, nous présentons un seul risque relatif pour résumer un corpus abondant et complexe de données. Un résultat supérieur à 1,0 est interprété comme un risque positif, et un résultat inférieur à 1,0, comme un risque négatif. Les risques relatifs sont considérés comme «statistiquement significatifs» si leurs intervalles de confiance à 95 % n'incluent pas 1,0, et comme «non significatifs» s'ils l'incluent.

TABLEAU 4

Cancer du côlon et exposition aux sous-produits de la chloration : études épidémiologiques

Auteur (année) Mesure de l'exposition Risque relatif

(IC)a Association Dose-
effet Durée-
effet Mesure de
l'effet
cancérogène

Hildesheim (1998) THM 1,13 (0,7-1,8) Positif (NS) Non Non Incidence

Marrett (1995) THM 1,5 (1,0-2,2) Positif (NS) Oui N/D Incidence

Young (1987) THM 0,73 (0,44-1,21) Négatif (NS) Non Non Incidence

Zierler (1986) Chlore c. chloramineb 0,89 (0,86-0,93) Négatif* N/D N/D Mortalité

Cragle (1985) Eau chlorée 3,36 (2,41-4,61) Positif* N/D Oui Incidence

Gottlieb (1982) Eau de surface c. eau souterraineb 1,01 (N/D) Positif (NS) N/D N/D Mortalité

Wilkins (1981) Eau de surface c. eau de puits 0,89 (0,57-1,43) Négatif (NS) N/D N/D Mortalité

Brenniman (1980) Eau souterraine chloréeb 1,11 (N/D) Positif (NS) N/D N/D Mortalité

Alvanja (1978) Eau chloréeb 1,61 (N/D) Positif* N/D N/D Mortalité

a Intervalles de confiance à 95 % (IC) entre parenthèses. Lorsqu'on ne rapporte que des résultats stratifiés, le risque relatif indiqué correspond à la plus longue période d'exposition et à l'exposition la plus importante.

b Exposition dérivée du lieu de résidence indiqué sur le certificat de décès.

* Statistiquement significatif, $p < 0,05$

NS = Non significatif sur le plan statistique

N/D = Sans objet ou non disponible

Cancer du côlon

Le tableau 4 résume neuf études évaluant le risque de cancer du côlon associé à l'exposition aux sous-produits de la chloration de l'eau. Parmi les sept premières études, deux ont produit un résultat positif significatif. Les résultats des deux études cas-témoins les plus récentes (Marrett et King [1995] et Hildesheim [1998]) portant sur la maladie nouvellement diagnostiquée sont divergents.

Marrett et King ont réalisé une étude auprès de plus de 5 000 personnes en Ontario; environ 950 d'entre elles présentaient un cancer de la vessie, du côlon ou du rectum. Les témoins appariés pour l'âge et le sexe ont été identifiés dans la population générale. Les concentrations de THM ont été estimées à rebours jusqu'en 1950 dans les réserves d'eau régionales, au moyen d'une enquête effectuée à partir des dossiers des usines d'épuration de l'eau et de dosages des THM. Les personnes exposées à des concentrations de THM d'au moins 50 µg/L pendant plus de 35 ans étaient 1,5 fois plus susceptibles à souffrir du cancer du côlon, et les données ont révélé qu'une relation dose-effet persistait même après la prise en compte des facteurs de confusion potentiels, tels que les apports nutritif et calorique, ainsi que l'apport en fibres.

Hildesheim et ses collaborateurs ont mené une étude en Iowa auprès de 685 personnes souffrant du cancer du côlon. Le groupe témoin comprenait 2 400 personnes appariées pour le sexe et l'âge, atteintes de l'un des cinq autres types de cancer. L'exposition aux THM et à l'eau de surface

chlorée a été estimée pour la vie entière de tous les sujets, et les variables confusionnelles ont été prises en considération.

À l'opposé de l'étude de Marrett et King, celle de Hildesheim et coll., n'a pas révélé l'existence d'un risque accru de cancer du côlon. Bien que les méthodes utilisées par Marrett et King pour estimer l'exposition aux THM aient été un peu plus précises que celles de Hildesheim et coll., il est peu vraisemblable que cela explique le fait que ces derniers n'aient découvert aucune association. On ne s'explique pas encore ces résultats contradictoires. Il peut s'agir du hasard, des différences de qualité de l'eau entre l'Ontario et l'Iowa, ou d'autres facteurs.

On peut simplement affirmer que les données relatives à l'augmentation du risque de cancer du côlon associé à l'exposition aux sous-produits de la chloration ne sont pas concluantes.

Cancer du rectum

Le tableau 5 présente huit études portant sur une association possible entre le cancer du rectum et les sous-produits de la chloration de l'eau. Parmi les six études antérieures, deux ont révélé l'existence d'un risque statistiquement significatif de cancer du rectum associé à l'exposition aux sous-produits de la chloration de l'eau. Ici aussi, les résultats des deux études les plus récentes sont contradictoires : l'étude menée par Marrett et King indique qu'il n'y a pas d'association, alors que celle réalisée par Hildesheim révèle une association statistiquement significative et une relation durée-effet positive.

TABLEAU 5

Cancer du rectum et exposition aux sous-produits de la chloration : études épidémiologiques

Auteur (année)	Mesure de l'exposition (IC)a	Mesure de l'effet	Durée-effet	Risque relatif	Association	Dose-effet	Mesure de l'effet	Mesure de l'effet
Hildesheim (1998)	THM	1,7 (1,1-2,6)	Positif*	Oui	Oui	Incidence		
Marrett (1995)	THM	0,99 (0,5-1,4)	Négatif (NS)	Non	Non	Incidence		
Zierler (1986)	Eau chloréeb	0,96 (0,89-1,04)	Négatif (NS)	N/D	N/D	Mortalité		
Gottlieb (1982)	Eau de surface c. eau souterraineb	1,79 (N/D)	Positif*	N/D	N/D	Mortalité		
Wilkins (1981)	Eau de surface c. eau de puits	1,42 (0,70-3,16)	Positif (NS)	N/D	N/D	Mortalité		
Young (1981)	Dose de chlore	1,39 (0,67-2,86)	Positif (NS)	N/D	N/D	Mortalité		
Brenniman (1980)	Eau souterraine chloréeb	1,22 (N/D)	Positif (NS)	N/D	N/D	Mortalité		
Alvanja (1978)	Eau chloréeb	1,93 (N/D)	Positif*	N/D	N/D	Mortalité		

a Intervalles de confiance à 95 % (IC) en parenthèses. Lorsqu'on ne rapporte que des résultats stratifiés, le risque relatif indiqué correspond à la plus longue période d'exposition et à l'exposition la plus importante.

b Exposition dérivée du lieu de résidence indiqué sur le certificat de décès.

* Statistiquement significatif, $p < 0,05$

NS = Non significatif sur le plan statistique

N/D = Sans objet ou non disponible

En résumé, les données à l'appui d'une association entre le cancer du rectum et les sous-produits de la chloration ne sont pas concluantes. Toutefois, d'après les résultats de la méta-analyse, les preuves sont quelque peu plus concluantes pour le cancer du rectum que pour celui du côlon.

Cancer de la vessie

Les données sur l'existence d'un lien entre les sous-produits de la chloration et le cancer concordent davantage dans le cas du cancer de la vessie que dans celui des cancers du rectum ou du côlon. Le tableau 6 présente 11 études portant sur l'association entre le cancer de la vessie et l'exposition aux THM. Trois des sept études publiées avant 1990 ont donné des résultats statistiquement significatifs. L'étude de King et Marrett publiée en 1996 fait état d'un risque relatif de 1,61 pour l'exposition à une concentration de THM estimée à 50 µg/L ou plus pendant au moins 35 ans. Le risque excédentaire se manifeste uniquement pour des expositions de plus de 20 ans, et il augmente avec le temps. Selon les résultats, le risque s'accroît avec l'augmentation des concentrations de sous-produits et (contre toute attente) le risque est plus faible chez les fumeurs; aucune de ces tendances n'était significative sur le plan statistique.

TABLEAU 6

Cancer de la vessie et exposition aux sous-produits de la chloration : études épidémiologiques

Auteur (année) Mesure de l'exposition Risque relatif
(IC)a Association Dose-
effet Durée-

effet Mesure de
l'effet
cancérogène

Cantor (1998) THM 1,5 (0,9-2,6) Positif (NS) Oui Oui Incidence
Freedman (1997) Eau du réseau municipal 1,4 (0,7-2,9) Positif (NS) N/D Non Incidence
King (1996) THM 1,6 (1,08-2,46) Positif* Oui Oui Incidence
McGeehin (1993) THM 1,8 (1,1-2,9) Positif* Non Oui Incidence
Zierler (1988) Chlore c. chloramine 1,4 (1,20-2,10) Positif* N/D N/D Mortalité
Cantor (1987) Eau de surface chlorée 1,8 (N/D) Positif* N/D Oui Incidence
Gottlieb (1982) Eau de surface c. eau souterraine 1,2 (N/D) Positif (NS) N/D N/D Mortalité
Young (1981) Dose de chlore 1,04 (0,43-2,50) Positif (NS) N/D N/D Mortalité
Wilkins (1981) Eau de surface c. eau de puits
hommes
femmes 2,2 (0,71-9,39)
1,8 (0,80-4,75)
1,6 (0,54-6,32) Positif (NS)
Positif (NS)
Positif (NS) N/D
N/D
N/D N/D
N/D
N/D Mortalité
Incidence
Incidence
Brenniman (1980) Eau souterraine chlorée 0,98 (N/D) Négatif (NS) N/D N/D Mortalité
Alvanja (1978) Eau chlorée 1,69 (N/D) Positif* N/D N/D Mortalité
a Intervalles de confiance à 95 % (IC) en parenthèses. Lorsqu'on ne rapporte que des résultats stratifiés, le risque relatif indiqué correspond à la plus longue période d'exposition et à l'exposition la plus importante.
b Exposition dérivée du lieu de résidence indiqué sur le certificat de décès.
* Statistiquement significatif, $p < 0,05$
NS = Non significatif sur le plan statistique
N/D = Sans objet ou non disponible

McGeehin et coll. (1993) ont réalisé une étude à partir des registres du cancer, en vue de définir un groupe témoin chez des patients atteints d'un cancer autre que celui des intestins ou de la vessie, afin d'éliminer le biais de rappel. Les résultats étaient similaires à ceux des études précédentes : l'exposition à long terme à l'eau chlorée augmente le risque relatif de cancer de la vessie par un facteur de 1,8. À l'opposé de l'étude de King et Marrett, le fait de fumer la cigarette était étroitement associé à un risque accru de cancer de la vessie.

Après avoir évalué les différentes variables, McGeehin et coll. ont trouvé que les THM n'étaient plus un prédicteur de risque statistiquement significatif (bien que le nombre d'années de consommation d'eau chlorée le fût) s'ils ne tenaient pas compte des concentrations de THM

mesurées en 1989. Cette constatation donne à penser que les THM pourraient être des marqueurs indirects plutôt qu'une cause; ou qu'il s'agit simplement d'un artefact du plan statistique.

Cantor et coll. ont effectué deux études dans ce domaine. L'une d'elles (1987) est une vaste étude cas-témoins menée auprès de 3 000 cas et de 6 000 témoins. Malheureusement, seule la moitié de la population provenait d'endroits où l'approvisionnement en eau variait suffisamment d'une région à l'autre pour que les résultats de l'analyse soient concluants. Le risque relatif de cancer de la vessie était de 1,8 chez les personnes qui avaient consommé de l'eau à forte concentration en THM pendant une longue période. Le risque était le même pour les hommes que pour les femmes; l'association était plus étroite chez les non-fumeurs que chez les fumeurs.

En 1998, Cantor et coll. ont étudié 1 450 cas de cancer de la vessie et 2 400 témoins, en Iowa. Ils ont retracé les lieux de résidence des sujets depuis leur naissance, recueilli de l'information sur d'autres facteurs de risque et les niveaux estimés de THM. Le risque de cancer de la vessie était environ deux fois plus élevé pour les fumeurs ou les ex-fumeurs exposés depuis longtemps aux sous-produits de la chloration que pour les fumeurs qui n'avaient pas été exposés à l'eau chlorée. Une étude menée récemment par Freedman (1997) fait état de résultats similaires.

En résumé, cinq études épidémiologiques indiquent une association significativement positive sur le plan statistique entre l'exposition aux sous-produits de la chloration de l'eau et un risque de cancer de la vessie. King et Marrett (1996) ont estimé que 14 à 16 % des cancers de la vessie peuvent être attribuables à l'eau chlorée. Ce phénomène est toutefois encore mal compris, car toutes les études reposaient sur des estimations rétrospectives de l'exposition.

Effets sur la reproduction et le développement

John Reif

Les preuves d'effets sur la reproduction et le développement associés à l'exposition aux sous-produits de la chloration sont minces. Seules cinq études ont été publiées à ce sujet; plusieurs autres sont en cours. La plupart des études publiées sont de type cas-témoins et ont été menées à partir des certificats de naissance et des registres des malformations congénitales; elles présentent toutes la même lacune en ce qu'elles ne présentent pas les données individuelles importantes.

Si l'exposition aux sous-produits de la chloration pendant la grossesse entraîne effectivement des effets nocifs sur la reproduction, ceux-ci devraient être plus facilement détectables que les effets cancérigènes véritables, car la grossesse offre une courte période de latence pour l'exposition aux sous-produits.

Avortement spontané, mortinatalité et accouchement prématuré

Le tableau 7 résume les résultats d'études sur le risque d'avortement spontané, de mortinatalité et d'accouchement prématuré après l'exposition aux sous-produits de la chloration. Seule une étude (Savitz [1995]) a porté sur les taux d'avortement spontané. Cette étude cas-témoins réalisée dans un hôpital comportait une évaluation de l'exposition effectuée à partir d'entrevues et de données provenant de cinq usines publiques d'épuration de l'eau. Plusieurs variables de confusion ont été prises en compte : âge de la mère, niveau de pauvreté, antécédents de consommation de tabac et

d'alcool. Le risque relatif de fausse couche chez les femmes exposées à des concentrations plus fortes de sous-produits de la chloration était légèrement accru, mais il n'était pas significatif sur le plan statistique.

TABLEAU 7

Avortement spontané, mortinaissance, accouchement prématuré et exposition aux sous-produits de la chloration : études épidémiologiques

Mesure de l'effet/

Auteur (année) Mesure de l'exposition Risque relatif

(intervalle de

confiance à 95 %) Association Dose-effet

Avortement spontané

Savitz (1995) THM > 80 µg/L 1,2 (0,6-2,4) Positif (NS) Oui

Mortinaissance

Aschengrau (1993) Eau de surface chlorée 2,6 (0,9-7,5) Positif (NS) N/D

Bove (1992) THM > 80 µg/L 0,7 (0,4-1,2) Négatif (NS) Oui

Accouchement prématuré

Kanitz (1996) Dioxyde de chlore 1,8 (0,7-4,7) Positif (NS) N/D

Hypochlorite de Na 1,1 (0,3-3,7) Positif (NS) N/D

Savitz (1995) THM > 83 µg/L 0,9 (0,6-1,5) Négatif (NS) Non

Bove (1992) THM > 80 µg/L 1,0 (0,9-1,1) Unity Oui

Kramer (1992) THM spécifiques 1,1 (0,7-1,6) Positif (NS) N/D

NS = Non significatif sur le plan statistique

N/D = Sans objet ou non disponible

Deux études de grande envergure ont porté sur le risque de mortinatalité après l'exposition aux sous-produits de la chloration. Aschengrau (1993) a mené une étude cas-témoins en milieu hospitalier portant sur plus de 14 000 grossesses. L'exposition a été évaluée d'après l'approvisionnement en eau de la municipalité de résidence de la mère au terme de la grossesse, et les variables de confusion usuelles ont été mesurées. Les chercheurs ont trouvé que le risque de mortinatalité était 2,6 fois plus élevé chez les femmes exposées à des eaux de surface chlorées, mais cette différence n'était pas significative sur le plan statistique.

La plus vaste étude réalisée à ce jour, celle de Bove (1992; 1995), a porté sur plus de 80 000 naissances et près de 600 morts foetales. L'étude a révélé une corrélation négative entre la mortinatalité et l'exposition aux sous-produits de la chloration, mais le résultat n'était pas statistiquement significatif.

Quatre études ont porté sur les accouchements prématurés. Dans l'une d'elles, basée sur une population, Kramer et coll. (1992) ont utilisé l'information extraite des certificats de naissance pour identifier la source d'approvisionnement en eau potable. Chaque cas a été apparié à cinq témoins et les mesures d'exposition incluaient tous les THM. Après avoir fait les ajustements nécessaires pour l'âge, la parité, la scolarisation, le tabagisme et les soins prénatals, les chercheurs n'ont trouvé aucun risque accru de prématurité chez les femmes exposées à des niveaux plus élevés de THM pendant leur grossesse par rapport aux autres.

Kanitz et coll. (1996) ont comparé les taux d'accouchement prématuré dans deux villes similaires sur les plans social et économique qui offraient les mêmes services de soins périnatals, mais dont les approvisionnements en eau étaient différents. Dans l'une des deux villes, l'eau était traitée à l'hypochlorite de sodium et au dioxyde de chlore, tandis que dans l'autre, l'eau, qui provenait d'un puits, ne subissait aucun traitement. Après la prise en compte des variables de confusion usuelles, les chercheurs ont constaté une légère augmentation du risque de prématurité chez les bébés nés de mères ayant bu de l'eau chlorée.

Faible poids à la naissance et retard de croissance

Le tableau 8 présente les résultats concernant le lien entre l'exposition aux sous-produits de la chloration et le faible poids à la naissance et le retard de croissance. Quatre études portaient sur le faible poids à la naissance; toutes ont fait état d'un risque accru, mais seule l'une d'entre elles a montré que le risque était significatif sur le plan statistique.

Les études menées par Bove (1992; 1995) et Kramer (1992) étaient les deux seules à porter sur les retards de croissance (bébés légers pour l'âge gestationnel) : dans les deux cas, la légère augmentation du risque était statistiquement significative.

TABLEAU 8

Faible poids à la naissance, retard de croissance et exposition aux sous-produits de la chloration : études épidémiologiques

Mesure de l'effet/

Auteur (année) Mesure de l'exposition Risque relatif
(intervalle de

confiance à 95 %) Association Dose-effet

Faible poids à la naissance

Kanitz (1996) Dioxyde de chlore 5,9 (0,8-14,9) Positif (NS) N/D

Hypochlorite de Na 6,0 (0,6-12,6) Positif (NS) N/D

Les deux 6,6 (0,9-14,6) Positif (NS) N/D

Savitz (1995) THM > 83 µg/L 1,3 (0,8-2,1) Positif (NS) Non

Bove (1992) THM > 80 µg/L 1,3 (1,1-1,5) Positif* Oui

Kramer (1992) THM spécifiques 1,3 (0,8-2,2) Positif (NS) N/D

Retard de croissance

Bove (1995) THM > 100 µg/L 1,5 (1,2-1,9)^a Positif* Oui
Kramer (1992) Chloroform > 10 ppb (µg/L) 1,8 (1,1-2,9) Positif* N/D

NS = Non significatif sur le plan statistique

N/D = Sans objet ou non disponible

* Statistiquement significatif

^a Intervalle de confiance à 90 %

TABLEAU 9

Malformations congénitales et exposition aux sous-produits de la chloration : études épidémiologiques

Mesure de l'effet/

Auteur (année) Mesure de l'exposition Risque relatif

(intervalle de

confiance à 95 %) Association

Toutes les anomalies

Aschengrau (1993) Eau de surface chlorée 1,5 (0,7-2,1) Positif (NS)

Bove (1992) THM > 80 µg/L 1,6 (1,2-2,0)^a Positif*

Malformations du tube neural

Bove (1992) THM > 80 µg/L 3,0 (1,3-6,6)^a Positif*

Fissures labio-palatines

Bove (1992) THM > 100 µg/L 3,2 (1,2-7,3)^a Positif*

Malformations cardiaques

Bove (1992) THM > 80 µg/L 1,8 (1,0-3,3)^a Positif (NS)

NS = Non significatif sur le plan statistique

^a Intervalle de confiance à 90 %

* Statistiquement significatif

Malformations congénitales

Certaines données préliminaires donnent à penser que l'exposition aux sous-produits de la chloration pendant la grossesse est associée à des malformations congénitales (tableau 9). L'examen des dossiers des enfants de femmes exposées aux sous-produits de la chloration pendant la grossesse a permis à Bove (1995) de constater que le risque était accru d'une manière significative pour l'ensemble des anomalies; les malformations du tube neural et les fissures labio-palatines étaient les plus fréquentes. Un risque accru de malformations cardiaques a également été mis en évidence (concordant avec les études animales), mais il n'était pas statistiquement significatif.

La recherche épidémiologique ayant trait aux effets sur la reproduction et le développement en est encore aux premiers stades. Les études faites jusqu'à ce jour ne permettent pas d'inférer

quelque causalité que ce soit. Toutefois, les études déjà faites révèlent qu'il y aurait une faible association entre les sous-produits de la chloration et certains retards de la croissance foetale, et qu'il y aurait des preuves modérées indiquant une association entre ces composés et les malformations congénitales.

Évaluation du risque que posent les sous-produits de la chloration

Steve E. Hrudey

L'évaluation du risque permet d'interpréter d'une manière formelle les preuves accumulées et ainsi de fournir l'information nécessaire à la prise de décisions. Par exemple, l'évaluation des risques associés aux sous-produits de la chloration a permis d'établir des concentrations maximales acceptables (CMA), décrites dans les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada de Santé Canada.

La concentration acceptable actuelle de THM (100 µg/L) a été déterminée en fonction d'un risque à vie de cancer inférieur à 4×10^{-6} , ce qui est pratiquement négligeable. Pour comprendre comment la concentration acceptable est obtenue, il faut connaître en quoi consiste l'évaluation classique du risque de cancer; on découvre alors les difficultés associées à l'application de ces notions au cas des sous-produits chlorés.

Évaluation du risque de cancer

Deux questions clés se posent en matière d'évaluation du risque de cancer : «Quelle est la possibilité ou la probabilité qu'un agent donné soit cancérigène pour l'humain?» et «Le cas échéant, quels sont les risques de cancer pour une exposition donnée?».

La démarche classique d'évaluation du risque a été établie en 1983 par la National Academy of Sciences et comprend quatre étapes.

Identification des dangers : on recueille les preuves accumulées pour définir les effets nocifs associés à une substance. Cette étape peut fournir certains éléments de réponse à la première question sur la probabilité ou la possibilité.

Évaluation dose-effet : on résume les données quantitatives ayant trait à la dose d'un produit et aux effets nocifs observés. On utilise habituellement des extrapolations d'observations faites au cours d'études sur des animaux soumis à des niveaux élevés d'exposition, ce qui permet de faire des prévisions pour des niveaux d'exposition beaucoup plus faibles chez les humains.

Évaluation de l'exposition : on recueille et estime les données relatives à l'exposition réelle des humains au produit. Cette étape est nécessaire à la détermination des doses à utiliser pour l'évaluation dose-effet.

Caractérisation du risque : il s'agit de la synthèse de l'information recueillie au cours des trois premières étapes, sous la forme d'une expression quantitative du risque auquel sont exposés des personnes ou des populations fictives. (Cela fait appel à deux démarches différentes, selon que la substance est un cancérigène génotoxique ou non). Cette dernière étape devrait permettre de répondre à la seconde question, portant sur les risques de cancer.

Les niveaux admissibles d'exposition correspondent habituellement à des doses beaucoup plus faibles que celles qui ont été utilisées au cours des expériences. Deux méthodes permettent d'établir ces critères environnementaux :

La méthode utilisant le facteur d'incertitude dose sans effet nocif observé (DSENO) suppose l'existence d'un seuil pour une courbe dose-effet. Il s'agit de définir la dose la plus élevée à laquelle aucun effet nocif n'est observé chez l'animal. La dose journalière admissible ou dose de référence est le quotient de la DSENO par le produit de facteurs d'incertitude et d'ajustement. Ces facteurs d'incertitude tiennent compte d'autres aspects de la question comme les différences entre les animaux de laboratoire et les humains, la variabilité de la sensibilité individuelle et la qualité des preuves.

La méthode de la dose spécifique à un risque utilise habituellement une limite supérieure du risque estimé, calculée par extrapolation linéaire à faible dose (qui passe par la dose nulle) obtenue à partir de tests biologiques effectués sur des rongeurs. La plupart de ces études ont été réalisées sur deux ou trois doses seulement, soit la dose maximale tolérée (DMT) et des fractions établies de la DMT. La DMT est définie comme étant la dose la plus élevée qui n'entraîne pas de perte de poids supérieure à 10 %, de surmortalité, de signes cliniques de toxicité, ni de lésions pathologiques inattendues. La signification des prévisions du modèle ayant récemment soulevé des inquiétudes, d'autres valeurs ont été proposées, comme la dose tumorigène 05 (DT05), par Meek et Long (1996).

L'évaluation du risque associé aux sous-produits de la chloration foisonne d'incertitudes. La plupart des évaluations quantitatives du risque pour la santé se rapportent à une seule substance et à un seul effet. L'évaluation des sous-produits de la chloration tient compte de nombreuses substances et d'une foule d'effets. Le recours aux THM comme marqueurs indirects impose des restrictions importantes; c'est pourquoi il faut utiliser des évaluations d'exposition plus complètes.

Les données toxicologiques et épidémiologiques font généralement partie des évaluations du risque, mais dans le cas des sous-produits de la chloration, différents effets ont été décelés. Il faut donc poursuivre les travaux pour éclaircir ces différences afin d'obtenir de meilleures preuves permettant de déterminer des niveaux de qualité de l'eau appropriés.

Consensus atteint par le groupe d'experts

Après avoir pris connaissance des preuves, les experts du groupe de travail ont réfléchi sur les deux questions ci-dessous et, d'un commun accord, ont formulé les opinions qui suivent.

1. À la lumière des preuves actuelles, dans quelle mesure peut-on s'attendre à ce que les sous-produits de la chloration causent le cancer ou entraînent des effets sur la reproduction, chez l'humain? Si cela est possible ou probable, quelle ampleur a ce problème de santé publique?

Cancer

Le groupe de travail a indiqué que les preuves de cancer doivent être examinées pour chaque siège. Les participants ont conclu qu'il est possible (60 % du groupe), voire probable (40 %), que les sous-produits de la chloration présentent un risque notable de cancer, en particulier de cancer de la vessie.

Le risque de cancer de la vessie, voire d'autres cancers, intéresse la santé publique; il s'agit d'un problème de santé publique d'importance moyenne.

Effets sur la reproduction et le développement

À ce jour, les preuves ne sont pas suffisantes pour permettre l'établissement d'une relation causale entre l'exposition aux sous-produits de la chloration et les effets nocifs sur la reproduction humaine. D'autres travaux de recherche s'imposent toutefois.

Si les conclusions tirées à partir des données restreintes se confirment, les sous-produits chlorés présents dans les eaux de surface traitées pourraient représenter un important problème de santé. Même si le risque excédentaire d'effets nocifs pour la reproduction qui est associé aux sous-produits de la chloration est relativement faible, il pourrait occasionner un nombre absolu important d'effets nocifs, puisque ceux-ci sont assez fréquents : 10 à 20 % des grossesses se terminent en avortements spontanés, et 1 à 2 % des nouveau-nés présentent des malformations congénitales.

2. Étant donné l'état de la preuve actuelle, y a-t-il suffisamment de données quantitatives pour permettre la réalisation d'une évaluation quantitative approfondie des risques, des avantages et des coûts?

À ce jour, il n'existe pas assez de données quantitatives pour effectuer une évaluation quantitative approfondie des risques, des avantages et des coûts. Toutefois, il faudrait prévoir un mécanisme de surveillance des risques pour la santé humaine, comme un groupe d'experts. Ce groupe prodiguerait des conseils à Santé Canada et formulerait des recommandations quant à la quantité de données à recueillir pour justifier la réalisation d'une évaluation plus approfondie.

Recommandations pour les projets de recherche futurs

Au cours de cette réunion, les participants ont émis des suggestions quant aux besoins et aux priorités de recherche. Ces suggestions, résumées au tableau 10 et classées en fonction des facteurs de risque, n'ont pas fait l'objet de discussions systématiques; elles n'ont pas été approuvées par l'ensemble du groupe de travail d'experts et ne constituent pas un consensus sur les priorités de recherche.

TABLEAU 10

Recommandations (non consensuelles) du groupe d'experts concernant les études à mener sur les risques pour la santé que posent les sous-produits de la chloration de l'eau potable

Identification des dangers

1. Intégrer les travaux de recherche en toxicologie et en épidémiologie. Plus précisément, les travaux de recherche à venir en toxicologie devraient tenter de vérifier les hypothèses générées à partir des données épidémiologiques, et les travaux de recherche à venir en épidémiologie devraient essayer de vérifier les hypothèses et les mécanismes cernés au cours des études toxicologiques

2. Réaliser des études sur des cellules humaines de vessie et de côlon afin de découvrir pourquoi ces tissus produisent facilement des tumeurs lorsqu'ils sont exposés aux sous-produits de la chloration

3. Examiner les mécanismes sous-jacents et les modalités d'activation (qui peuvent différer)

4. Élucider les modes d'action de chacun des produits cancérigènes

5. Caractériser le niveau et le type d'effets mutagènes associés aux sources d'eau potable

6. Étudier les mélanges de sous-produits (c.-à-d. les interactions entre les sous-produits)

Évaluation de l'exposition

1. Tenir compte de la variabilité dans les mélanges de l'eau :

a) estimer les concentrations de THM spécifiques

b) inclure les autres principaux types de sous-produits de la chloration, comme les acides haloacétiques

c) évaluer les variables clés comme le pH, le contenu total en matières organiques et les concentrations de bromures

2. Tenir compte de la variabilité de l'exposition individuelle :

(Ce facteur est essentiel pour les études à court terme, p. ex., celles qui portent sur les effets sur la reproduction)

a) mesurer toutes les sources d'exposition : consommation d'eau du robinet (bouillie ou non) c. eau en bouteilles, autres sources d'eau (comme les boissons gazeuses), douche, bain et baignade en piscine

b) évaluer la composition de l'eau des résidences (en raison des variations qui peuvent survenir dans les réseaux de distribution et à cause du recours à des systèmes de filtration résidentiels)

c) tenir compte des variations saisonnières

3. Observer les effets individuels de l'exposition aux sous-produits de la chloration :

a) étudier l'apport en différents sous-produits de la chloration et leur élimination

b) déterminer s'il existe une prédisposition génétique susceptible de contribuer aux effets observés

c) analyser les interactions possibles entre les sous-produits de la chloration et d'autres facteurs comme le tabagisme

4. Mieux comprendre les effets possibles de l'exposition aux sous-produits de la chloration :

a) effectuer des études plus poussées sur le cancer de la vessie :

- examiner l'effet de différents sous-produits de la chloration sur l'épithélium vésical

- établir une corrélation entre les paramètres de l'urine humaine et les paramètres de la qualité de l'eau

b) mener d'autres études afin de déterminer s'il existe ou non un risque accru de cancer du rectum ou du côlon

- inclure les mesures des facteurs confusionnels appropriés, comme le régime alimentaire

c) déterminer si les premières études indiquant l'existence d'un risque accru d'effets nocifs sur la reproduction et le développement étaient justes ou non

d) faire un suivi épidémiologique des données toxicologiques laissant entendre que les sous-produits de la chloration ont un effet sur la fertilité masculine

Caractérisation des risques

1. Comprendre les différences entre les preuves toxicologiques et épidémiologiques pour que la caractérisation des risques permette de mieux orienter les besoins en matière de recherche et d'élaborer des lignes directrices appropriées pour l'eau potable
2. Élaborer des lignes directrices pour les acides haloacétiques, les bromates, les chlorates et les chlorites
3. Élaborer des méthodes visant à évaluer les risques liés aux mélanges de sous-produits
4. Effectuer des études d'interactions pour savoir si l'amplification des risques associés à chacun des composés est observable aux concentrations usuelles de ces produits dans l'eau potable.

Bibliographie

Cette bibliographie décrit les références fournies par les experts qui ont présenté des preuves au groupe de travail.

Toxicologie

Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AL. Liver tumour induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990;63:341-59.

Bull RJ, Meier JR, Robinson M, Ringhand HP, Laurie RP, Stober JA. Evaluation of the mutagenic and carcinogenic properties of brominated and chlorinated acetonitriles: by-products of chlorination. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:1065-75.

Butterworth BE, Conolly RB, Morgan KT. A strategy for establishing mode of action of chemical carcinogens as a guide for approaches to risk assessments. *Cancer Letts* 1995;93:129-46.

Cicmanec JL, Condie LW, Olson GR, Wang SR. 90-day toxicity study of dichloroacetate in dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1991;17:376-89.

Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA, Olson GR, Page NP. Hepato-carcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:159-68.

DeAngelo AB, Daniel FB, Stober JA, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:337-47.

DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology* 1996;114:207-21.

Dunnick JK, Haseman JK, Likja HS, Wyand S. Toxicity and carcinogenicity of chlorodibromomethane in Fischer 344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:1128-36.

Epstein DL, Nolen GA, Randall JL, Christ SA, Read EJ, Stober JA, Smith MK. Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology* 1992;46:225-35.

Herren-Freund SL, Pereira MA, Khoury MD, Olson G. The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;90:183-9.

Jorgenson TE, Meierhenry EF, Rushbrook CJ, Bull RJ, Robinson J. Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5:760-9.

Lander RE, Klinefelter GR, Strafer LF, Cereous JD, Dyer CJ. Acute spermatogenic effects of bromoacetic acids. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22:422-30.

Lander RE, Klinefelter GR, Strafer LF, Cereous JD, Roberts NL, Dyer CJ. Spermatotoxicity of dibromoacetic acid in rats after 14 daily exposures. *Reprod Toxicol* 1994;8:251-9.

National Cancer Institute. Report on the carcinogenesis bioassay of chloroform. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 1976; NTIS PB-264-018.

National Toxicology Program. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane. US Department of Health and Human Services 1984; Publ 84-2583.

National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloro-methane in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US Department of Health and Human Services, 1987; Technical Report Series No 321.

National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US Department of Health and Human Services, 1989; Technical Report Series No 350.

Pereira MA. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996;31:192-9.

Smith MK, Randall JL, Stober JA, Read EJ. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile: a by-product of drinking water disinfection. *Fundam Appl Toxicol* 1989;12:765-72.

Smith MK, Randall JL, Tocco DR, York RG, Stober JA, Read EJ. Teratogenic effects of trichloroacetonitrile in the Long-Evans rat. *Teratology* 1988;113-20.

So B-J, Bull RJ. Dibromoacetate (DBA) acts as a promoter of abnormal crypt foci in the colon of F344 rats. *Toxicologist* 1995;15:1242.

Toth GP, Kelty KC, George EL, Read EJ, Smith MK. Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:57-63.

Épidémiologie du cancer

Alvanja M, Goldstein I, Susser M. A case-control study of gastrointestinal and urinary tract cancer mortality and drinking water chlorination. Dans: Jolley RL, Gorchev H, Hamilton DH Jr, rédacteurs. Water chlorination: environmental impact and health effects. 2e éd. Ann Arbor (MI): Ann Arbor Science Publishers, 1978:395-409.

Brenniman GR, Vasilomanolakis-Lagos J, Amsel J, Tsukasa N, Wolff AH. Case-control study of cancer deaths in Illinois communities served by chlorinated or non-chlorinated water. <R>Dans : Jolley RL, Brungs WA, Cumming RB, et al, rédacteurs. Water chlorination: environmental impact and health effects. 3e éd. Ann Arbor (MI): Ann Arbor Science Publishers, 1980:1043-57.

Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim M, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun GF. Drinking water source and chlorination by-products in Iowa: 1. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998;9:21-8.

Cantor KP, Hoover R, Harge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R, et al. Bladder cancer, drinking water source and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:1269-79.

Cragle DL, Shy CM, Struba RJ, Siff EJ. A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. Dans : Jolley RL, rédacteur. Water chlorination chemistry, environmental impact and health effects. Chelsea (MI): Lewis Publishers, 1985:153-9.

Freedman DM, Cantor KP, Lee NL, Chen LS, Lei HH, Ruhl CE, et al. Bladder cancer and drinking water: a population-based case-control study in Washington County, Maryland. *Cancer Causes Control* 1997;8:738-44.

Gottlieb MS, Carr JK, Clarkson JR. Drinking water and cancer in Louisiana: a retrospective mortality study. *Am J Epidemiol* 1982;116:652-67.

Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, et al. Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa: II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology* 1998;9:29-35.

King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1996;7:596-604.

Marrett LD, King WD. Great Lakes Basin cancer risk assessment: a case-control study of cancers of the bladder, colon, and rectum. Ottawa: Bureau de l'épidémiologie des maladies chroniques, Santé Canada; 1995 juill.

McGeehin MA, Reif JS, Becher J, Mangione EJ. A case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 1993;138:492-501.

Wilkins JR, Comstock GW. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1981;114:178-90.

Young TB, Wolf DA, Kanarek MS. Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. *Int J Epidemiol* 1987;16:190-7.

Young TB, Wolf DA, Kanarek MS. Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:1191-8.

Zierler S, Feingold RA, Danley RA, Craun G. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case-control study. *Arch Environ Health* 1988;43(2):195-200.

Zierler S, Danley RA, Feingold L. Types of disinfectant in drinking water and patterns of mortality in Massachusetts. *Environ Health Perspect* 1986;69:275-79.

Effets sur la reproduction et le développement

Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 1993;48:105-13.

Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1995;141:850-62.

Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Zagraniski RT. Report on Phase IV-A: public drinking water contamination and birthweight, fetal deaths, and birth defects. A cross-sectional study. Trenton (NJ): New Jersey Dept of Health, 1992 avr.

Kanitz, et al. Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environ Health Perspect* 1996;104(5):516-20.

Kramer MD, Lynch CF, Isacson P, Honson JW. The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 1992;5:407-13.

Reif JS, Hatch MC, Bracken M, Holmes LB, Schwetz BA, Singer PC. Reproductive and developmental effects on disinfection byproducts in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996;104:1056-61.

Savitz DA, Andrews KW, Pastore LM. Drinking water and pregnancy outcome in central North Carolina: source, amount and trihalomethane levels. *Environ Health Perspect* 1995;103:592-6.

Évaluation des risques

Bull RJ, Kopfler FC. Health effects of disinfectants and disinfection byproducts. Denver: American Water Works Association Research Foundation, 1991.

Butterworth, et al. Dans: Bull RJ, et al. Water chlorination: essential process or cancer hazard? *Fundam Appl Toxicol* 1995;28:155-66.

Dourson, et al. Evolution of science-based uncertainty factors in non-cancer risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol (sous presse).

Krewski D, Thomas RD. Carcinogenic mixtures. Risk Anal 1993;12:105-13.

Meek ME, Long G. Concentrations/doses journalières admissibles et concentrations/doses tumorigènes des substances d'intérêt prioritaire calculées en fonction de critères sanitaires. Ottawa, 1996; Santé Canada Cat. H46-2/96-194F.

National Research Council. Risk assessment in the federal government: managing the process. Washington (DC): National Academy Press, 1983.

Santé Canada. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. 6e éd. Ottawa, 1996; Cat. H48-10/1996F.

Références des auteurs

Christina J. Mills, Bureau du Cancer, Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada, Pré Tunney, Indice de l'adresse : 0602E2, Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Richard J. Bull, Battelle Pacific Northwest Laboratories, Richland (Washington), États-Unis

Kenneth P. Cantor, U.S. National Cancer Institute, Bethesda (Maryland), États-Unis

John Reif, Department of Environmental Health, Colorado State University, Fort Collins (Colorado), États-Unis

Steve E. Hrudehy, University of Alberta, Edmonton (Alberta)

Patricia Huston, Conseillère privée, Ottawa (Ontario)

Groupe de travail d'experts

Tye Arbuckle* (Santé Canada); Frank Bove (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry); Richard Bull (Battelle Pacific Northwest Laboratories); Byron E. Butterworth (Chemical Industry Institute of Toxicology); Kenneth P. Cantor* (US National Cancer Institute); Anthony B. DeAngelo (US Environmental Protection Agency); Fred Hauchman (US Environmental Protection Agency); Steve E. Hrudehy (University of Alberta); Kenneth Johnson* (Santé Canada); Will King (Queen's University); Gary Klinefelter (US Environmental Protection Agency); Patrick Levallois* (Centre de Santé publique de Québec); Ernest Mastromatteo (Association canadienne de santé publique); Mike McGeehin* (US Centers for Disease Control and Prevention); Rekha Mehta (Santé Canada); Christina Mills* (Santé Canada); Joel Paterson* (Santé Canada); John Reif (Colorado State University); Jack Siemiatycki, Président (International Agency for Research on Cancer, Institut Armand-Frappier); Robert G. Tardiff (The Sapphire Group); Barry Thomas* (Santé Canada).

* Membre du comité d'organisation

[\[Précédente\]](#)[\[Table des matières\]](#) [\[Prochaine\]](#)

Dernière mise à jour : 2002-10-02 Avis importants