

Les sous-produits de la désinfection (SPD) par chloration dans l'eau potable et la santé publique au Canada

Introduction à l'intention des praticiens en santé publique Revue des données probantes issues de 30 ans de recherche

Revue documentaire axé sur l'application des connaissances

pour le compte du

Centre de collaboration nationale en santé
environnementale

par

Steve E. Hrudey, MSRC, FRSA, D.Sc. (ing.), Ph.D. (ing.)

Professeur émérite
Université de l'Alberta
Edmonton (Alberta)

2008

La production du présent rapport a été rendue possible grâce à l'appui financier de l'Agence de la santé publique du Canada, par l'entremise du Centre de collaboration nationale en santé environnementale. Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l'Agence de la santé publique du Canada ou du Centre de collaboration nationale en santé environnementale.

Résumé

Depuis les trente dernières années, l'évaluation et la gestion des risques de santé publique « *causés par* » les sous-produits de désinfection (SPD) au chlore de l'eau potable constituent sans doute le défi le plus complexe avec lequel le secteur du traitement de l'eau potable doit composer dans le monde industrialisé. Les professionnels de la santé publique doivent cependant être pleinement conscients du lourd fardeau de mortalité et de morbidité qu'impose à l'ensemble de la planète la contamination de l'eau potable par des pathogènes microbiens. Les épisodes de maladies d'origine hydrique de Walkerton et de North Battleford sont venus rappeler à la population canadienne que le danger omniprésent de contamination de l'eau potable peut se traduire en décès et en maladies par suite d'une simple défaillance des mesures de lutte antimicrobienne. Il incombe donc aux professionnels de la santé publique de s'assurer que tous les efforts de prudence consacrés à la gestion des risques liés aux SPD ne se déploient jamais au détriment des mesures de prévention requises face à la menace continue que représentent les maladies d'origine hydrique.

La complexité de la question des SPD par chloration tient en grande partie aux limites intrinsèques des principales approches scientifiques du problème, c'est-à-dire de la toxicologie et de l'épidémiologie. Face à ces limites, il apparaît évident que seule une combinaison de données probantes des deux disciplines peut produire des prévisions valables dans l'évaluation du risque à la santé humaine. Les possibilités restreintes des méthodes d'étude des effets sur la santé combinées à la complexité de la chimie des SPD (plus de 600 sous-produits ont été isolés, mais il en existe une quantité innombrable d'autres), il n'y a rien d'étonnant à ce que la démarche en vue d'obtenir des réponses claires et tranchées aux questions sur les risques pour la santé publique n'ait guère été aisée.

Le présent guide d'introduction examine les points forts et les faiblesses de la démarche épidémiologique, toxicologique et de l'évaluation des risques pour l'analyse des données probantes sur les effets sur la santé possibles des SPD engendrés par la chloration. Il propose un résumé et une brève analyse des données épidémiologiques et toxicologiques actuelles sur les risques de cancer et d'effets indésirables pour la reproduction. Les défis résultant de ces risques et effets, auxquels se heurtent les processus décisionnels de gestion du risque, sont également présentés.

L'histoire des SPD par chloration et des risques sanitaires associés est très fournie. Principal représentant des trihalométhanes (THM), le chloroforme, en particulier, a connu un revirement complet de popularité : encore largement utilisé dans beaucoup de produits de consommation quand sa présence dans l'eau potable, en tant que sous-produit de la chloration, a été signalée en 1974, il a été déclaré cancérigène en 1976 et interdit comme ingrédient de fabrication de divers produits de consommation. Son nouveau statut de produit cancérigène a conduit à formuler l'hypothèse que les SPD par chloration présents dans l'eau potable pouvaient être cancérigènes. Des essais ultérieurs ayant échoué à démontrer les propriétés génotoxiques du chloroforme et la compréhension de l'influence des méthodes expérimentales sur les résultats des essais de cancérogenèse murins ayant progressé entre-temps, l'EPA des États-Unis était prête à considérer en 1998 le chloroforme comme étant un cancérigène à seuil. Bien que la plupart des spécialistes qui suivent la question

de près savent que le chloroforme ne devrait pas causer de cancer chez l'être humain aux concentrations actuelles applicables à l'eau potable ou à des concentrations inférieures, des estimations de risque très différentes peuvent être obtenues selon la méthode utilisée et les valeurs présumées. L'idée d'absence de risque de cancer lié au chloroforme par exposition à l'eau potable n'est pas communément comprise par les professionnels du secteur du traitement de l'eau potable.

En 2006, le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable a confirmé la CMA établie à 100 µg/L pour l'ensemble des trihalométhanes (THM4) en reconnaissant que, compte tenu de l'ensemble des incertitudes, la différence de risque était essentiellement négligeable, que la valeur de la CMA soit fixée à 80 ou à 100 µg/L. Nul doute que la valeur définitive de la CMA des THM4 constitue un choix prudent, quel que soit le risque de cancer associé spécifiquement à ces substances. Contrairement à la perception de certains praticiens en santé publique, ce choix ne repose pas uniquement sur une logique économique fondée sur la capacité à payer des pourvoyeurs d'eau. Le groupe d'experts réuni par Santé Canada en 2002 a conclu qu'il n'y avait pas lieu de modifier la CMA fixée à 100 µg/L, à la lumière des données probantes disponibles sur les effets sanitaires.

Les spécialistes de la santé publique doivent admettre que le degré de prudence basé sur les études toxicologiques est très élevé à l'égard des THM4, quel que soit le type de preuves ou l'interprétation adopté. Dépasser les CMA fixées pour le chloroforme et le bromodichlorométhane (BDCM) d'un facteur inférieur à dix ne justifierait certes pas une intervention d'urgence par crainte des répercussions nocives pour la santé. Il va de soi que les pressions qu'exercerait la population en faveur d'une intervention énergique des autorités en pareilles circonstances constituent un tout autre aspect de la question.

Actuellement, l'existence d'un lien causal entre le cancer de la vessie et certains composés de l'eau potable désinfectée au chlore demeure une hypothèse de travail appuyée par les conclusions essentiellement issues de divers travaux épidémiologiques. Globalement, les études présentent une constance certaine pour ce type de cancer, mais les éléments probants quant à la spécificité et à la plausibilité de l'agent causal sont limités, voire absents, et l'association est généralement assez faible pour pouvoir être expliquée par un biais de confusion, même mineur.

Les autorités ont surtout invoqué l'objectif de réduction du cancer de la vessie pour justifier leurs initiatives récentes de réglementation des teneurs en trihalométhanes (THM). Les données actuelles portent cependant à croire en l'absence de relation causale entre ces substances et le cancer de la vessie, ce qui signifie qu'une simple réduction des teneurs de THM ne garantit pas que le nombre de cancers de la vessie diminuera au sein de la population. Si d'autres SPD par chloration sont responsables des cancers de la vessie, il se peut que la baisse des teneurs en THM puisse réduire ou non les teneurs de ces autres espèces. Seules les mesures d'atténuation, telles que la réduction des quantités de précurseurs de SPD par chloration présents dans l'eau, sont susceptibles d'assurer une réduction simultanée des concentrations de THM et des SPD non encore identifiés. D'autres mesures comme l'aération ou le traitement à la chloramine, qui ciblent directement la formation des THM, pourraient échouer à diminuer les teneurs en SPD par chloration inconnus et, l'utilisation de la chloramine, entraîner une hausse des espèces de SPD par chloration plus toxiques, telles les

nitrosamines. Il y a lieu de s'intéresser davantage aux causes du cancer de la vessie, parce qu'une forte proportion des comparaisons entre les niveaux d'exposition supérieurs et inférieurs aux SPD porte sur des groupes exposés à l'eau de surface désinfectée et aux eaux souterraines légèrement ou non désinfectées.

La possibilité que les SPD par chloration causent des troubles de la reproduction était essentiellement une hypothèse théorique et une piste de recherche avant la publication de l'étude de Waller et al. (1998). De nombreuses études antérieures avaient observé certains indices d'association, cependant non constants et généralement non significatifs, entre ces SPD et diverses issues de grossesse. Il est normal que l'importance de l'effectif et la force comparative de l'étude de cohorte prospective de Waller et al. (1998) aient attiré l'attention sur l'association significative entre avortements spontanés et THM4, et celle encore plus solide entre cette issue et le BDCM, qui y sont rapportées. Il fallait absolument vérifier si les SPD par chloration pouvaient être nocifs lorsque l'exposition était de courte durée (p. ex., lors d'une pointe maximale quotidienne), plutôt que sur la base chronique et à long terme associée au cancer de la vessie (généralement plus de 40 ans pour produire un risque accru). En outre, les données accumulées sur les troubles de la reproduction peuvent être qualifiées dans le meilleur des cas de discordantes et les preuves que les SPD par chloration causent des anomalies congénitales sont essentiellement négatives. L'étude la plus complète menée sur l'association entre avortements spontanés et SPD par chloration n'est pas parvenue à démontrer un lien causal. L'état actuel des connaissances sur la causalité en matière de troubles de la reproduction ne fournit pas de fondement pour envisager une diminution des CMA des SPD par chloration.

Face aux incertitudes inévitables, les professionnels du secteur du traitement de l'eau potable doivent considérer les SPD comme un enjeu de santé publique qu'il convient de continuer à gérer de manière prudente. La prudence devrait prévaloir même si, selon le poids de la preuve accumulée par plus de trente années de recherche en santé sur les SPD présents dans l'eau potable, il semble justifié de dire qu'aucun effet sur la santé n'est lié « avec certitude » à l'un ou l'autre des SPD aux teneurs réglementaires actuelles et d'après les résultats observés. Bien qu'il n'existe pas de preuve formelle d'effets sur la santé justifiant la réduction continue des teneurs en SPD actuellement réglementés, la possibilité d'une certaine association causale entre certains SPD et des effets nocifs demeure une hypothèse valide. Il est nécessaire de maintenir une approche sensée et prudente de la gestion des SPD, qui reconnaît qu'il est au moins aussi probable que les pratiques actuelles de désinfection ne produisent pas d'effets néfastes sur la santé que la recherche puisse un jour permettre d'établir une relation causale plus solide entre un ou plusieurs SPD et un effet particulier.

Tout bien considéré, l'essentiel pour les praticiens en santé publique soucieux de préserver leur crédibilité est de fonder leur argumentation en faveur de la réduction des SPD issus de la chloration sur une position de prudence raisonnable. Dans la plupart des cas susceptibles de survenir au Canada, rien n'exige ni ne justifie, selon les données probantes disponibles, d'agir précipitamment ou avec démesure dans ce dossier, compte tenu des effets indésirables sur la santé auxquels il est actuellement réaliste de s'attendre. Les praticiens expérimentés savent à quel point il peut être difficile de convaincre la population d'agir de manière responsable, même lorsqu'un danger réel et imminent est établi par une association causale forte et avérée (p. ex., l'immunisation contre les

éclosions de maladies infectieuses). La crédibilité des praticiens en santé publique doit être judicieusement utilisée pour plaider en faveur de mesures de protection de la santé des populations.

Table des matières

Résumé	i
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des sigles	xi
1. INTRODUCTION	1
1.1 Objectif et terminologie	1
1.1.1 Objectif	1
1.1.2 Terminologie	1
1.2 Réglementation des SPD par chloration dans l'eau potable au Canada et à l'étranger	3
1.3 Perspective historique	5
1.4 Contexte technique	7
1.4.1 Classes des SPD par chloration connus	7
1.4.2 Propriétés physicochimiques des SPD	10
1.4.3 Formation des SPD dans l'eau potable	11
1.4.4 SPD récents et émergents	12
1.5 Évaluation et gestion des risques de santé publique	15
1.5.1 Aperçu	15
1.5.2 Détermination du danger et analyse de la preuve	16
1.5.3 Évaluation de l'exposition	26
1.5.4 Quantification du risque	27
1.5.5 Caractérisation du risque	33
1.5.6 Processus décisionnel et mise en œuvre de la gestion des risques	35
2. SOUS-PRODUITS DE LA DÉSINFECTION PAR CHLORATION ET CANCER	38
2.1 Données toxicologiques issues des études à long terme sur le cancer	38
2.1.1 Chloroforme	38
2.1.2 Bromodichlorométhane	40
2.1.3 Acides haloacétiques	41
2.2 Données épidémiologiques sur le cancer	41
2.2.1 Cancer du côlon	42
2.2.2 Cancer du rectum	45
2.2.3 Cancer de la vessie	47

3.	SOUS-PRODUITS DE LA DÉSINFECTION PAR CHLORATION ET EFFETS NOCIFS SUR LA REPRODUCTION	55
3.1	Données toxicologiques des effets nocifs sur la reproduction	55
3.1.1	Chloroforme	55
3.1.2	Bromodichlorométhane	55
3.1.3	Acides haloacétiques	56
3.1.4	Autres SPD par chloration	56
3.2	Données épidémiologiques sur les troubles de la reproduction associés à l'exposition aux SPD par chloration	57
3.2.1	Avortement spontané	57
3.2.2	Mortinaissance	61
3.2.3	Accouchement avant terme	63
3.2.4	Faible poids à la naissance, très faible poids à la naissance et faible poids à la naissance à terme	63
3.2.5	Retard de croissance intra-utérin et enfant né petit pour l'âge gestationnel	64
3.2.6	Anomalies congénitales	73
4.	GESTION DES RISQUES ET INCERTITUDE EN SANTÉ PUBLIQUE	83
4.1	Caractérisation de l'incertitude	84
4.1.1	Variabilité	84
4.1.2	Incertainité par manque de connaissances	84
4.1.3	Erreurs de types 1, 2 et 3	85
4.2	Options de gestion des risques	87
4.3	Le public et la gestion des risques sanitaires	88
5.	DISCUSSION ET CONCLUSIONS	92
5.1	Discussion	92
5.2	Conclusions	99
6.	REMERCIEMENTS	102
7.	ÉTUDES CITÉES	103
8.	ANNEXES	117
A1	ÉTUDES DE CANCÉROGENÈSE À LONG TERME SUR LES SPD PAR CHLORATION	117
A2	ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LE CANCER	133
A3	TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION	169

Liste des tableaux

Tableau 1	Limites imposées et recommandées pour les SPD par chloration	4
Tableau 2	Classes des SPD par chloration connus	9
Tableau 3	Désinfectants et principaux SPD engendrés	10
Tableau 4	SPD émergents récemment décelés	13
Tableau 5	Comparaison de l'épidémiologie d'observation et de la toxicologie expérimentale pour éclairer l'évaluation du risque pour la santé humaine	92
Tableau 6	Concentrations limites recommandées pour une exposition journalière	95
Annexe A1		117
Tableau A1-1	Études de cancérogenèse à long terme sur le chloroforme	118
Tableau A1-2	Études de cancérogenèse à long terme sur le bromodichlorométhane	126
Tableau A1-3	Études de cancérogenèse à long terme sur les acides haloacétiques	131
Annexe A2		133
Tableau A2-1	Études épidémiologiques des sièges de cancer autres que la vessie, le côlon ou le rectum	134
Tableau A2-2	Études épidémiologiques du cancer du côlon et/ou du rectum	141
Tableau A2-3	Études épidémiologiques incluant le cancer de la vessie	153
Annexe A3		169
Tableau A3-1	Études des effets toxiques du chloroforme ingéré ou injecté par voie intra-péritonéale sur la reproduction	170
Tableau A3-2	Études des effets toxiques du chloroforme inhalé sur la reproduction	172
Tableau A3-3	Études des effets toxiques du BDCM ingéré sur la reproduction	174
Tableau A3-4	Études des effets toxiques des acides haloacétiques ingérés sur la reproduction	180
Annexe A4		185
Tableau A4-1	Études épidémiologiques des effets néfastes sur la reproduction	186

Liste des figures

Figure 1	Tableau de base 2 x 2 appliqué à l'analyse épidémiologique	19
Figure 2	Voies d'exposition aux produits chimiques présents dans l'eau du robinet	27
Figure 3	Détermination de la DSENO et de la DMENO sur une courbe dose-réponse	29
Figure 4	Association entre les coefficients de risque de cancer et la dose maximale tolérée (DMT) utilisée dans les essais de cancérogenèse sur des rongeurs	31
Figure 5	Explication de l'association remarquablement forte entre le CRC et la DMT	32
Figure 6	Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur le cancer du côlon et l'exposition aux SPD par chloration	44
Figure 7	Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur le cancer du rectum et l'exposition aux SPD par chloration	46
Figure 8	Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur le cancer de la vessie et l'exposition aux SPD par chloration	48
Figure 9	Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur les avortements spontanés et l'exposition aux SPD par chloration	60
Figure 10	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les mortinaissances et l'exposition aux SPD par chloration	63
Figure 11	Accouchements avant terme et exposition aux SPD par chloration	65
Figure 12	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de faible poids à la naissance et l'exposition aux SPD par chloration	66
Figure 13	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de très faible poids à la naissance et l'exposition aux SPD par chloration	67
Figure 14	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de faible poids à la naissance à terme et l'exposition aux SPD par chloration	68
Figure 15	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de retard de croissance intra-utérin et l'exposition aux SPD par chloration	70

Figure 16	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel et l'exposition aux SPD par chloration	72
Figure 17	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur tous les types d'anomalies congénitales et l'exposition aux SPD par chloration	75
Figure 18	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les anomalies cardiovasculaires et l'exposition aux SPD par chloration	77
Figure 19	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les fissures congénitales et l'exposition aux SPD par chloration	78
Figure 20	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les anomalies du SNC, y compris les anomalies du tube neural et le spina-bifida, et l'exposition aux SPD par chloration	79
Figure 21	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les malformations de l'appareil urinaire et l'exposition aux SPD par chloration	81
Figure 22	Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les malformations de l'appareil respiratoire et l'exposition aux SPD par chloration	82

Liste des sigles

ADBA	acide dibromoacétique
ADCA	acide dichloroacétique
AHA5	acides haloacétiques (les plus courants)
AHA9	acides haloacétiques (famille complète des acides haloacétiques chlorés et bromés)
AMBA	acide monobromoacétique
Anbap	anomalies de la paroi abdominale
Ancam	anomalies cardiaques majeures
Ancar	anomalies cardiaques
Anchr	anomalies chromosomiques
Ancon	anomalies congénitales
Anrén	anomalies de l'appareil rénal
Anresp	anomalies de l'appareil respiratoire
AnSN	anomalies du système nerveux
AnSNC	anomalies du système nerveux central
Antubn (ATN)	anomalies du tube neural
Anurin	anomalies de l'appareil urinaire
ATCA	acide trichloroacétique
Avspo	avortement spontané
BDCM	bromodichlorométhane
BPL	bonnes pratiques de laboratoire
BROMT	THM bromés totaux
CAB	charbon actif biologique
CAG	charbon actif en grain
CCNSE	Centre de collaboration nationale en santé environnementale
CDBM	chlorodibromométhane
Césa	césarienne
CFPTEP	Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CL ₅₀	concentration létale pour la moitié des sujets exposés (concentration létale médiane)
CMA	concentration maximale acceptable (Recommandations canadiennes)
CMC	concentration maximale de contaminants [MCL ou <i>maximum contaminant level</i>] (réglementation américaine)
Comint	communication interventriculaire
COT	carbone organique total
CP	chloropicrine
CPh	chlorophénols
CRC	coefficient de risque de cancer
CS	contribution relative de la source
CV	cardiovasculaire
DCAN	dichloroacétonitrile
DCE	détecteur à capture d'électrons
DJA	dose journalière admissible
DL ₅₀	dose létale pour la moitié des sujets exposés (dose létale médiane)
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DMT	dose maximale tolérée

Dnais	déficiences de naissance (générales)
DRf	dose de référence
DRS	dose associée à un excès de risque spécifique
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSM	détecteur sélectif de masse (détecteur en spectrométrie de masse)
EDF	<i>Environmental Defence Fund</i> (fonds américain pour la défense de l'environnement)
ENPAG	enfant né petit pour l'âge gestationnel
FER	fraction étiologique du risque
FI	facteur(s) d'incertitude
Fistt	fissures (tous les types)
Flabi	fentes labiales
Forof	fentes orofaciales
Fpala	fente palatine
Fpona	faible poids à la naissance
HAN	haloacétonitrile
HC	hydrate de chloral
HCé	halocétones
HOB _r	acide hypobromeux
Hycéph	hydrocéphalie
Hyp	hypospadias
IC	intervalle de confiance
Iconéo	ictère néonatal
ICPS	Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISSC)
K _H	constante de la loi d'Henry (coefficient de partage air-eau)
K _{OE}	coefficient de partage octanol-eau
LSM	modèle linéaire à stades multiples (modèle LSM)
Mofoe	mortalité fœtale
MON	matières organiques naturelles
Monais	mortinaissance
Monéo	mortalité néonatale
MX	3-chloro-4-(dichlorométhyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (voir la liste des autres furanones halogénées au tableau 3)
Naviv	naissance vivante
NCI	<i>National Cancer Institute</i> (Institut national du cancer des États-Unis)
NDMA	nitrosodiméthylamine
NTP	<i>National Toxicology Program</i> (programme national de toxicologie des États-Unis)
OCM	objectif de contamination maximale [MCLG ou <i>maximum contaminant level goal</i>]
OMS	Organisation mondiale de la santé
PC	poids corporel (masse)
P/CCRARM	<i>Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management</i> (commission américaine de la présidence et du congrès sur l'évaluation et la gestion du risque)
Pecirc	petite circonférence crânienne
Pestat	petite stature
pH	logarithme négatif de la concentration en ions hydrogène

Prém	prématuré
PSE	praticiens en santé environnementale
q ₁ *	limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % sur le coefficient de risque de cancer calculé par la méthode LSM (modèle linéaire à stades multiples)
RC	rapport de cotes
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RE	risque excédentaire à vie de cancer
RE(d)	risque excédentaire à vie de cancer pour une dose journalière moyenne à vie spécifique
RQEPC	Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada
RR	ratio des taux, risque relatif
SB	spina-bifida
SDWA	<i>Safe Drinking Water Act</i> (loi américaine sur la salubrité de l'eau potable)
SNC	système nerveux central
SPD	sous-produits de désinfection
SPDC	sous-produits de la désinfection par chloration (n'est pas synonyme de SPD chlorés)
SynDn	syndrome de Down
TC	taux de contact
Tfpona	très faible poids à la naissance
THM, THM4	trihalométhanés, trihalométhanés totaux
TOX	halogénures organiques totaux
(U.S.) EPA	<i>U.S. Environmental Protection Agency</i> (agence des États-Unis pour la protection de l'environnement)
U.S. PHS	<i>U.S. Public Health Service</i> (service de la santé publique des États-Unis)
UV	rayonnement ultraviolet

1. INTRODUCTION

1.1 Objectif et terminologie

1.1.1 Objectif

Le Centre de collaboration nationale en santé environnementale (CCNSE) entend être une ressource indispensable aux praticiens et responsables des politiques en santé environnementale partout au Canada en réalisant des activités de synthèse, d'application et d'échange des connaissances sur des enjeux d'actualité en santé environnementale. Le présent examen s'inscrit dans les attributions du CCNSE en matière de gestion des risques de santé publique que posent les sous-produits de désinfection (SPD) présents dans l'eau potable au Canada.

Les *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* (RQEPC) et diverses mesures de réglementation provinciales reconnaissent que la prévention adéquate des maladies d'origine hydrique par la désinfection prime sur le respect des concentrations maximales acceptables (CMA) recommandées pour les divers sous-produits de désinfection. Toutefois, les principes sous-tendant la gestion des SPD actuellement visés par des CMA, ainsi que la nature, la qualité et le degré de certitude des données probantes sur lesquelles se fonde le calcul de ces CMA, n'ont encore jamais fait l'objet d'un examen systématique, qui permettrait aux praticiens en santé environnementale de gérer efficacement les risques pour la santé publique.

On dispose de données empiriques indiquant que des épisodes de maladies d'origine hydrique sont survenus à cause d'une désinfection insuffisante de l'eau par crainte des risques sanitaires liés aux SPD. Les praticiens en santé environnementale (PSE) font face à des situations de non-conformité des réseaux d'approvisionnement en eau potable aux CMA recommandées pour un ou plusieurs SPD. Ces situations, dans lesquelles il faut décider des mesures adéquates à prendre pour assurer la protection de la santé publique, sont appelées à se multiplier. Malgré l'abondante documentation scientifique portant sur divers aspects des risques sanitaires posés individuellement par certains SPD, il existe peu de recommandations utiles et pratiques quant à la nature des preuves à recueillir sur les risques sanitaires associés à des SPD particuliers, en fonction d'autres risques visés par la pratique en santé publique. Les PSE ont besoin d'orientations afin d'élaborer des mesures de gestion susceptibles de résoudre un problème de conformité sans compromettre la qualité de la désinfection des réseaux d'approvisionnement, qui affichent à l'occasion ou de façon chronique des valeurs de SPD excédant les CMA recommandées. Pareillement, les outils manquent pour formuler une stratégie de communication entourant les mesures de gestion des risques immédiats et à court terme, en attendant l'élaboration de solutions à plus long terme.

1.1.2 Terminologie

Dans le présent document, l'expression « sous-produits de désinfection » ou le sigle « SPD » désignent une substance chimique formée involontairement durant le processus de désinfection, le plus souvent par réaction du désinfectant avec les matières organiques naturelles (MON) présentes dans l'eau potable.

Le présent document ne traite que des sous-produits de désinfection les plus courants, qui constituent des enjeux de santé publique importants au Canada. Les SPD de ce groupe seront appelés « sous-produits de la désinfection par chloration ». D'autres publications sur ce sujet utilisent le sigle SPDC, usage qui n'aura pas cours dans ce document. Le cas échéant, l'abréviation SPD sera employée à la place de l'expression au long, pour des raisons pratiques. On évitera ainsi la confusion possible entre l'expression

« sous-produits de la désinfection par **chloration** » et l'expression « sous-produits de désinfection **chlorés** », qui sont souvent utilisées indifféremment dans d'autres publications.

L'expression « SPD par chloration » désigne tout SPD issu d'un procédé de désinfection par le chlore ou par un autre produit chloré (p. ex., par traitement à la chloramine). Au sens littéral, les SPD chlorés se limitent aux seuls SPD contenant du chlore. Cette limitation est problématique pour deux raisons, la première étant que la chloration produit certains sous-produits de désinfection qui sont halogénés, sans nécessairement contenir du chlore. C'est le cas du bromoforme, qui appartient au groupe des trihalométhanes (THM), premiers SPD visés par une recommandation ou une mesure réglementaire. En outre, phénomène moins connu, la chloration engendre d'innombrables sous-produits non halogénés, comme des aldéhydes et des nitrosamines. La question des sous-produits sera approfondie à la section 1.4, cependant il convient de souligner qu'un SPD ne contenant pas obligatoirement de chlore ou d'autre halogène peut être préoccupant pour la santé publique. Ainsi, certaines nitrosamines présentent un potentiel cancérigène nettement supérieur (1 000 fois environ) à celui de l'un ou l'autre des THM. Il importe donc que les discussions de santé publique sur les SPD issus de la chloration tiennent compte de tous ces SPD, qu'ils renferment ou non du chlore ou tout autre halogène.

L'expression « SPD par chloration », telle qu'elle est utilisée dans le présent document, exclut tous les SPD inorganiques, comme le chlorite, le chlorate et le bromate, susceptibles de dériver d'autres procédés de désinfection (p. ex., au dioxyde de chlore ou à l'ozone).

L'usage des abréviations THM4, AHA5 et AHA9 mérite également d'être clarifié d'emblée. Les sigles THMT ou encore THM abondent dans la documentation scientifique sur les SPD. L'abréviation THMT correspond aux trihalométhanes totaux, par opposition à l'une ou l'autre des catégories suivantes de THM : le chloroforme, le bromodichlorométhane (BDCM), le dibromochlorométhane (DBCM) et le bromoforme. Pour lever toute confusion possible entre les sigles THMT et THM, qui sont synonymes, l'expression THM4 est utilisée dans le présent rapport pour indiquer les teneurs totales en THM (c.-à-d. la somme des teneurs des quatre THM). De la même manière, les sigles AHA5 et AHA9 représentent les teneurs totales en acides haloacétiques. Le sigle AHA5 correspond à la somme des teneurs en acides monochloroacétique, dichloroacétique, trichloroacétique, monobromoacétique et dibromoacétique. Les AHA5 regroupent les acides haloacétiques régis par une concentration maximale de contaminants (CMC) en vertu de la *Safe drinking Water Act* américaine. Le sigle AHA9 représente le total des teneurs de tous les acides haloacétiques chlorés et bromés possibles.

1.2 Réglementation des SPD par chloration dans l'eau potable au Canada et à l'étranger

La section 1.4 présente des renseignements techniques, qui incluent notamment une description chimique des SPD par chloration. Le Canada est le premier pays à avoir fixé une limite pour les THM en publiant le document *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* en 1978. L'EPA des États-Unis réglemente les THM depuis 1979. Elle a proposé de fonder la réglementation des THM sur une moyenne annuelle mobile établie sur un an et a été suivie par le Canada en 1992 (officiellement en 1996). Le principe est toujours appliqué aujourd'hui.

Des limites ont été ultérieurement fixées pour les acides haloacétiques en tant que groupe (AHA5) aux États-Unis et au Canada ou à titre individuel en Australie et par l'OMS. D'autres limites ont également été adoptées (pour les AHA5 en 2008) ou sont proposées au Canada.

Le Canada a établi une valeur de référence très faible pour le bromodichlorométhane (BDCM) en 2006, soit 16 µg/L, comparativement à celle de 60 µg/L recommandée par l'OMS. Cette valeur est actuellement reconsidérée à la lumière de nouvelles données indiquant que le BDCM n'est pas cancérigène par exposition dans l'eau potable (section 2.1.3).

Tableau 1 Limites imposées et recommandées pour les SPD par chloration

Source	Sous-produits de désinfection par chloration	Valeur de référence (µg/L)	Année d'établissement ou de révision
Australie	THM4 (valeur maximale)	250	1996, 2004
	Acide monochloroacétique	150	2004
	Acide dichloroacétique	100	2004
	Acide trichloroacétique	100	2004
	Chlorure de cyanogène	80	2004
	Hydrate de chloral (trichloroacétaldéhyde)	20	2004
Canada – CMA	THM4 (valeur maximale)	350	1978
	THM4 (moyenne annuelle mobile)	100	1996, 2006
	Bromodichlorométhane (BDCM) ^a	16	2006
	AHA5 (valeur maximale)	80	2008
É.-U. – CMC	THM4 (moyenne annuelle mobile)	100	1979
	THM4 (moyenne annuelle mobile)	80	1998
	AHA5 (moyenne annuelle)	60	1998
OMS	Chloroforme	30	1984
	Chloroforme	200	1993, 2004
	Bromodichlorométhane (BDCM)	60	2004
	Chlorodibromométhane	100	2004
	Bromoforme	100	2004
	Hydrate de chloral	10	2004
	Chlorure de cyanogène	70	2004
	Dibromoacétonitrile	70	2004
	Acide dichloroacétique	50	2004
	Dichloroacétonitrile	20	2004
	Acide monochloroacétique	20	2004
	Acide trichloroacétique	200	2004

^a Subit un examen en raison de nouvelles données indiquant que le BDCM n'est pas cancérigène.

1.3 Perspective historique

Le secteur du traitement de l'eau potable a connu des bouleversements majeurs dans les pays industrialisés au cours des années 1970. À l'aube de la décennie, les notions de santé publique et le génie sanitaire étaient enseignés comme si tout le savoir requis pour assurer l'innocuité de l'eau potable était déjà acquis; la recherche universitaire sur la qualité ou la sécurité de l'eau potable était moins à la mode que celle sur le traitement des eaux usées ou la pollution de l'eau. La combinaison des processus de coagulation, de filtration et de désinfection, surtout par chloration, était généralement considérée comme un traitement de l'eau potable adéquat et complet. L'optimisation de la performance des processus n'était pas une priorité courante.

Vers la fin des années 1960 et le début des années 1970, la chromatographie en phase gazeuse, couplée à un détecteur à capture d'électrons (DCE) et à un détecteur en spectrométrie de masse, a considérablement accru la sensibilité des techniques d'analyse de substances organiques à l'état de trace; ces substances ont ainsi été décelées en grand nombre dans les réserves d'eau potable. Les progrès des techniques d'analyse ont profondément transformé les perceptions de la population et des professionnels à l'égard de la qualité et de la sécurité de l'eau potable.

Aux États-Unis, une étude réalisée par le *Environmental Defense Fund* (EDF) a suscité un vaste intérêt public. Elle constatait que les taux de mortalité par cancer des populations consommant l'eau potable provenant du fleuve Mississippi dépassaient ceux observés chez les populations s'approvisionnant à des sources souterraines. La même semaine, un rapport de l'EPA des États-Unis révélait la présence de substances organiques à l'état de trace, dont un certain nombre de cancérigènes présumés, dans l'eau du fleuve Mississippi alimentant la Nouvelle-Orléans (USEPA, 1974). Pure coïncidence, cette étude et ce rapport précédaient d'à peine cinq jours un vote de la Chambre des représentants portant sur l'adoption de la nouvelle *Safe Drinking Water Act*. Ce vote s'est soldé par 296 voix contre 85, marge suffisante pour empêcher l'exercice du droit de veto présidentiel (Marx, 1974). Le 16 décembre 1974, le président des États-Unis promulguait la *Safe Drinking Water Act* (SDWA), dont certaines dispositions mandataient l'EPA pour effectuer une analyse des composés organohalogénés dans l'ensemble des réseaux d'aqueduc municipaux du pays.

En Europe en 1974, Johannes Rook avait déjà signalé que l'eau potable chlorée contenait davantage de chloroforme et d'autres THM que les réserves d'eaux de surface brutes; il avait présenté des observations méticuleuses pour étayer l'hypothèse selon laquelle les THM étaient attribuables aux réactions entre le chlore et les matières organiques naturellement présentes dans l'eau. La découverte de Rook, faite des années auparavant grâce à des travaux sur les arômes volatils de la bière, a été corroborée par Bellar et ses collaborateurs en 1974, ainsi que par l'étude sur les organohalogénés réalisée aux termes de la SDWA (Symons, 1975). Les chercheurs ont également constaté que les teneurs en THM augmentaient avec le temps au contact de l'eau et du chlore. Jim Symons, qui dirigeait alors le programme de recherche de l'EPA sur les THM, a documenté confidentiellement l'émergence d'un problème de santé publique lié aux sous-produits de désinfection (Symons, 2001a, b).

Peu après la découverte d'un nombre croissant de preuves de la présence de chloroforme dans les réserves d'eau potable chlorées, le National Cancer Institute (NCI) a publié les résultats d'un essai biologique de cancérogenèse du chloroforme effectué sur des rongeurs (NCI, 1976). Les tumeurs du rein et du foie observées respectivement chez le rat et la souris ont conduit à catégoriser le chloroforme, principal composé de la famille des THM, parmi les substances présumées cancérogènes pour l'humain. La Food and Drug Administration des États-Unis a rapidement interdit son usage en cosmétologie. La destinée du chloroforme, largement employé comme anesthésique des années 1850 jusqu'au début des années 1900, venait de connaître un changement radical. Ironiquement, le D^r John Snow, célèbre médecin de santé publique, qui avait démontré à l'aide de données épidémiologiques que l'épidémie de choléra de Londres était attribuable à la contamination fécale de l'eau potable, gagnait sa vie comme anesthésiste et utilisait surtout du chloroforme dans sa pratique (Vinten-Johansen et al., 2003).

La SDWA des États-Unis stipule qu'un objectif de contamination maximale (OCM) doit être fixé pour les contaminants de l'eau potable visés par la loi. L'OCM représente la concentration maximale qu'un contaminant peut atteindre dans l'eau potable sans entraîner d'effet nocif connu ou prévu sur la santé, et ce, avec une marge de sécurité suffisante. La concentration maximale de contaminants (CMC) est la concentration la plus élevée autorisée dans l'eau potable pour un contaminant donné. Les CMC sont fixées le plus près possible des OCM, en fonction des meilleures techniques de traitement disponibles et des coûts. Les CMC constituent des normes à respecter.

En matière de substances cancérogènes dans l'eau potable, l'EPA appliquait la politique de l'OCM zéro (selon l'hypothèse par défaut d'absence de seuil d'action pour les cancérogènes). Des études toxicologiques ont cependant clairement démontré que le mode d'action cancérogène du chloroforme comportait un mécanisme à seuil. Par conséquent, un groupe d'experts de l'EPA a recommandé de remplacer l'OCM de zéro par une limite fondée sur un seuil estimé. C'est pourquoi l'EPA a proposé en 1998 de porter l'OCM du chloroforme à 300 µg/L, conformément à l'avis exprimé par le groupe d'experts. La proposition n'a finalement pas été retenue par l'EPA, de nombreux intervenants s'étant opposés à un changement qui aurait établi un précédent (Pontius, 2000).

Le Chlorine Chemistry Council a contesté la décision de l'EPA devant les tribunaux en faisant valoir que, conformément à la *Safe Drinking Water Act*, l'EPA devait fonder ses normes et règlements sur les meilleures connaissances scientifiques du moment. Tout en admettant que ces dernières justifiaient de hausser la valeur de l'OCM, l'EPA a indiqué qu'elle avait tout de même décidé de conserver une valeur nulle. Le 31 mars 2000, la District Court fédérale a statué que l'EPA avait contrevenu à la *Safe Drinking Water Act* en refusant de se fonder sur les meilleures connaissances scientifiques du moment. Le tribunal a jugé que l'EPA avait agi de « manière arbitraire et capricieuse » et excédé les pouvoirs que la loi lui conférait en fixant l'OCM du chloroforme à zéro. L'EPA a retiré la valeur nulle de l'OCM en mai 2000 et l'a remplacée par un OCM de 70 µg/L par la suite. Le nouvel objectif, inférieur à la valeur de 300 µg/L d'abord proposée, aurait tenu

compte d'une sous-évaluation de la proportion de l'exposition totale au chloroforme attribuable à l'ingestion d'eau potable, qui justifiait de resserrer la limite des teneurs de chloroforme admissibles dans l'eau potable.

Les hauts et les bas de popularité du chloroforme au fil des ans illustrent certains des problèmes que suscite la gestion des risques liés aux SPD dans un contexte d'incertitude et d'insuffisance de preuves et la difficulté de réexaminer des mesures de réglementation bien établies à la lumière des progrès scientifiques.

1.4 Contexte technique

1.4.1 Classes des sous-produits de désinfection par chloration connus

Par définition, les SPD proviennent de la réaction entre un agent désinfectant (chimique ou physique) et une substance précurseur présente dans l'eau. C'est pourquoi la formation des SPD dépend de facteurs tels que le type de désinfectant employé, les précurseurs présents et les conditions de réaction.

Les principales classes de SPD incluent les organohalogénures, comme les trihalométhanes, les acides haloacétiques, les haloacétonitriles, les chlorophénols, l'hydrate de chloral et la chloropicrine. On rapporte également la présence d'autres SPD non halogénés sous forme d'aldéhydes, de cétoacides, de cétones, d'acides carboxyliques, d'acides maléiques, de nitrosamines, d'acides alkanoïques et de benzène. Le tableau 2 fournit la liste des SPD appartenant aux diverses classes connues (information adaptée de Krasner et al., 1989; Froese et al., 1999).

Les trihalométhanes et les acides haloacétiques sont les composés les plus fréquemment observés dans l'eau potable chlorée et ils constituent les groupes de SPD les plus vastes. Les concentrations de trihalométhanes mesurées dans les réserves d'eau potable s'échelonnent de 3,1 µg/L à 1 280 µg/L; la fourchette s'établit à <0,5 µg/L-1230 µg/L pour les acides haloacétiques (IPCS, 2000). Les fourchettes de valeurs observées pour les autres classes de SDP sont les suivantes :

Haloacétonitriles : (0,04 µg/L-12 µg/L)

Halocétones : (0,9 µg/L-25,3 µg/L)

Chlorophénols : (0,5 µg/L-1 µg/L)

Hydrate de chloral : (1,7 µg/L-3,0 µg/L)

Chloropicrine : (<0,1 µg/L-0,6 µg/L)

Bien que les sous-produits de désinfection par chloration aient été les plus étudiés, il importe de reconnaître que tous les désinfectants engendrent des SPD en présence de précurseurs. L'ozonation, par exemple, présente un profil de SPD très différent de celui de la chloration, avec des produits oxygénés, comme le bromate, l'iodate, le chlorate, des aldéhydes et des cétoacides, plutôt que des THM, des AHA ou des HAN. La liste des

divers SPD qui ont été associés au chlore, au dioxyde de chlore, à la chloramine et à l'ozone est fournie au tableau 3.

Tableau 2 Classes des SPD par chloration connus

Classes de SPD	Les différents SPD	Formules chimiques
Trihalométhanes <i>THM</i> (groupe des THM : THM4)	Chloroforme	CHCl ₃
	Bromodichlorométhane	CHCl ₂ Br
	Dibromochlorométhane	CHClBr ₂
	Bromoforme	CHBr ₃
Acides haloacétiques <i>AHA</i> (groupe des AHA : AHA9)	Acide chloroacétique	CH ₂ ClCOOH
	Acide dichloroacétique	CHCl ₂ COOH
	Acide trichloroacétique	CCl ₃ COOH
	Acide bromochloroacétique	CHBrClCOOH
	Acide bromodichloroacétique	CBrCl ₂ COOH
	Acide dibromochloroacétique	CBr ₂ ClCOOH
	Acide bromoacétique	CH ₂ BrCOOH
	Acide dibromoacétique	CHBr ₂ COOH
	Acide tribromoacétique	CBr ₃ COOH
Haloacétonitriles <i>HAN</i>	Trichloroacétonitrile	CCl ₃ CN
	Dichloroacétonitrile	CHCl ₂ CN
	Bromochloroacétonitrile	CHBrClCN
	Dibromoacétonitrile	CHBr ₂ CN
Halocétones <i>HCé</i>	1,1-Dichloroacétone	CHCl ₂ COCH ₃
	1,1,1-Trichloroacétone	CCl ₃ COCH ₃
Divers Composés organochlorés	Hydrate de chloral	CCl ₃ CH(OH) ₂
	Chloropicrine	CCl ₃ NO ₂
Cyanogènes halogénés	Chlorure de cyanogène	ClCN
	Bromure de cyanogène	BrCN
Oxyhalides	Chlorite	ClO ₂ ⁻
	Chlorate	ClO ₃ ⁻
	Bromate	BrO ₃ ⁻
Aldéhydes (aldéhydes odorants)	Formaldéhyde ¹	HCHO
	Acétaldéhyde ²	CH ₃ CHO
	Éthanedial (glyoxal)	OHCCHO
	Méthylglyoxal	CH ₃ COCHO
	Isobutyraldéhyde ³	(CH ₃) ₂ CHCHO
	Isovaléraldéhyde ⁴	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CHO
	2-méthylbutyraldéhyde ⁵	(CH ₃)(C ₂ H ₅)CHCHO
	Phénylacétaldéhyde ⁶	(C ₆ H ₅)CH ₂ CHO
Aldocétoacides	Acide glyoxalique	OHCCHO
	Acide pyruvique	CH ₃ COCOOH
	Acide cétomalonique	HOCCOCOOH
Acides carboxyliques	Formate	HCOO ⁻
	Acétate	CH ₃ COO ⁻
	Oxalate	OOC ⁻ COO ⁻²
Acides maléiques	Acide 2- <i>tert</i> -butylmaléique	HOCC(C(CH ₃) ₃):CHCOOH
Chlorophénols <i>CPh</i> (odorants)	Chlorophénol	C ₆ H ₅ Cl
	Dichlorophénols	C ₆ H ₄ Cl ₂
	Trichlorophénols	C ₆ H ₃ Cl ₃
Chloroanisoles (odorants)	Trichloroanisoles ⁷	CH ₃ OC ₆ H ₃ Cl ₃

¹Issu de la glycine

²Issu de l'alanine

³Issu de la valine, selon Hrudey et al. (1988)

⁴Issu de la leucine, selon Hrudey et al. (1988)

⁵Issu de l'isoleucine, selon Hrudey et al. (1988)

⁶Issu de la phénylalanine, selon Hrudey et al. (1988)

⁷Issus de la biotransformation des trichlorophénols

Tableau 3 Désinfectants et principaux SPD engendrés
(données adaptées de ICPS, 2000; données sur les UV ajoutées)

Désinfectant	SPD organohalogénés importants	SPD inorganiques importants	SPD halogénés importants
Chlore	THM, AHA, HAN, CH, CP, CPh, N-chloramines, halofuranones, bromohydrines	Chlorate (surtout issu de l'utilisation de d'hypochlorite)	Aldéhydes, acides cyanoalcanoïques, acides alcanôïques, benzène, acides carboxyliques, nitrosamines
Dioxyde de chlore		Chlorite, chlorate	Non étudiés
Chloramine	HAN, chlorure de cyanogène, chloramines organiques, CH, acides chloraminés, halocétones	Nitrate, nitrite, chlorate, hydrazine	Aldéhydes, cétones, nitrosamines
Ozone	Bromoforme, AMBA, ADBA, dibromoacétone, bromure de cyanogène	Chlorate, iodate, bromate, peroxyde d'hydrogène, HOBr, époxydes, ozonates	Aldéhydes, cétoacides, cétones, acides carboxyliques
Rayonnement ultraviolet (UV) ^a	Aucune source majeure de SPD n'a encore été décelée.	Aucune source majeure de SPD n'a encore été décelée.	Aucune source majeure de SPD n'a encore été décelée.

^a La recherche sur les SPD issus de la désinfection au rayonnement UV est limitée, mais à ce jour, aucun SPD important n'a encore été décelé dans l'eau désinfectée par traitement UV, même s'il est établi que l'irradiation UV modifie la structure chimique des MON.

1.4.2 Propriétés physicochimiques des SPD

Les principales propriétés physicochimiques d'un composé déterminent largement son devenir dans les usines de traitement de l'eau, les réseaux de distribution et au point d'approvisionnement des usagers. Il importe de comprendre ces propriétés pour évaluer l'importance relative des trois voies possibles d'exposition des populations, à savoir l'ingestion, l'inhalation et l'absorption cutanée.

La constante de la loi d'Henry (K_H) et le coefficient de partage octanol-eau (K_{OE}) constituent deux propriétés importantes des SPD. La valeur de la constante de la loi d'Henry renseigne sur la distribution probable d'une substance dans l'air; elle est donc une mesure de volatilité. Le coefficient de partage octanol-eau rend compte de la préférence du composé pour la phase aqueuse (composés hydrophiles) ou la phase organique (composés lipophiles). Tous les SPD peuvent être absorbés par ingestion, mais seuls les composés volatils se prêtent à une réelle exposition par inhalation et seuls les SPD lipophiles peuvent être absorbés par la peau.

Les données sur les valeurs K_H et K_{OE} des sous-produits de la désinfection sont limitées. Les valeurs mesurées pour les trihalométhanes indiquent cependant qu'il s'agit de composés volatils et peu lipophiles. L'exposition humaine à ces composés est par conséquent fortement liée à l'inhalation de la substance dans sa phase vapeur et aux voies d'exposition cutanée durant des activités comme le bain et la douche. Les haloacides sont réputés être très hydrophiles et pratiquement pas volatils. L'exposition aux haloacides se fait donc essentiellement par ingestion d'eau potable. Ainsi, une même source d'eau peut engendrer des expositions individuelles significativement différentes, selon les activités effectuées avec l'eau.

1.4.3 Formation des SPD dans l'eau potable

Depuis la découverte de SPD dans l'eau potable, des chercheurs s'emploient à comprendre les mécanismes de leur formation et à trouver des façons d'enrayer ces mécanismes. Les premiers travaux ont surtout porté sur les THM et leurs variations dans l'eau traitée par chloration. Des désinfectants non chlorés ont été d'abord étudiés dans le but d'éviter la formation de SPD halogénés, en particulier du THM; les recherches entreprises ont démontré que toutes les méthodes de désinfection produisaient des SPD en quantités et de nature variées et qu'il était possible de réduire leur formation, mais pas de les éliminer complètement.

Plusieurs facteurs influent sur la formation de SPD lors du traitement de l'eau, notamment les suivants :

- la durée de contact avec le désinfectant;
- la dose de désinfectant;
- le pH;
- la température;
- le carbone organique total (COT);
- l'absorbance du rayonnement ultraviolet (UV_{-254});
- la présence de bromure.

À l'usine de traitement, les THM et les AHA suivent des profils de formation semblables, caractérisés par des hausses rapides et curvilignes qui sont fonction du temps de contact et de la dose de désinfectant employée. Ils apparaissent rapidement dans les cinq heures suivant le traitement – 90 % de la quantité produite se forme dans les 24 premières heures, puis les concentrations plafonnent après un certain intervalle. Un temps de contact prolongé augmente en outre les concentrations d'aldéhydes en présence de chlore résiduel. Une plus forte dose de désinfectant produit un effet comparable selon la dose d'application.

La montée du pH (jusqu'au niveau de 9,5) favorise la synthèse de THM, mais atténue la formation de l'ATCA et de TOX (Krasner, 1999). Les concentrations d'ADCA atteignent leur maximum lorsque le pH se situe entre 7 et 7,5. Les SPD comme le DCAN et la trichloroacétone culminent à des pH inférieurs. Les aldéhydes, surtout issus de réactions

avec l'ozone moléculaire, se raréfient quand le pH augmente : leurs concentrations baissent de 25 % à des pH compris entre 7 et 8,5.

Règle générale, la formation de SPD croît avec la température (p. ex., les concentrations augmentent de 15 à 25 % lorsque la température passe de 10 à 30 °C). Les teneurs de THM et d'AHA tendent également à croître dans les eaux riches en COT et aux valeurs d'UV₂₅₄ élevées. La nature de la matière organique précurseur est cependant importante; la réactivité des acides humiques dépasse celle des acides fulviques. La formation des aldéhydes suit également la hausse des concentrations de COT et de valeur d'UV₂₅₄.

La présence d'ions bromure favorise davantage les produits bromés de THM et d'AHA que les produits chlorés. Dans les solutions d'hypochlorite, la présence de bromure stimule la synthèse de bromate toxique, plutôt que de chlorite ou de chlorate.

Diverses stratégies s'offrent pour réduire la formation de SPD dans l'eau potable, notamment la suppression du COT contenant les précurseurs de SPD, le contrôle du pH, le recours à des désinfectants non chlorés, la réduction du chlore résiduel et de la durée de contact et la réduction et l'optimisation de l'ozone résiduel. Le charbon actif en grains (CAG) et le charbon actif biologique (CAB) s'avèrent efficaces contre certains SPD. L'évaluation des stratégies de lutte contre les SPD doit inclure une analyse des risques divergents. Ainsi, réduire le plus possible les teneurs de chlore résiduel et la durée de contact affecte l'efficacité de la désinfection et accroît les risques de contamination microbienne. Toutes les méthodes de rechange doivent être évaluées à l'aune de leur pouvoir désinfectant, des problèmes de qualité de l'eau éventuellement engendrés (y compris la formation de SPD différents de ceux attribuables à la chloration) et de leur rapport coût-avantage.

1.4.4 SPD récents et émergents

De nouveaux SPD sont répertoriés à mesure que s'accroissent les capacités analytiques. L'histoire particulière du chloroforme se répète d'une certaine manière. À l'époque où l'extraction des composés organiques en trace adsorbés sur charbon activé se faisait à l'aide de chloroforme, il était impossible d'analyser les teneurs de l'anesthésique. Ensuite, les méthodes faisant appel à la volatilisation des composés dans la chambre d'injection chauffée d'un chromatographe gazeux ne convenaient pas aux composés non volatils et aux substances qui se décomposent facilement à la température de la chambre d'injection. La sensibilité des méthodes analytiques permet de détecter les composés non volatils et thermolabiles à l'état de trace, comme le sont généralement les sous-produits de désinfection présents dans l'eau potable, depuis une dizaine d'années seulement.

Les connaissances sont donc encore très parcellaires, particulièrement en ce qui concerne les fractions hydrosolubles, non volatiles et thermolabiles. Les désinfectants chimiques de rechange peuvent engendrer de nouveaux types de SPD. Les modes de désinfection non

chimique, comme l'irradiation UV, en produisent probablement eux aussi, mais ils constituent un champ de recherche peu exploré à ce jour.

Dans le cas des SPD halogénés, les bilans massiques (calculés à partir des halogénures organiques totaux ou TOX) donnent à penser que moins de 50 % des composés organohalogénés totaux ont été décelés. Les études massiques ne permettent pas de déterminer la quantité de SPD non halogénés qui n'ont pas encore été décelés, car elles ne fournissent pas d'estimation de la quantité totale.

La mise au point de nouvelles méthodes analytiques serait nécessaire pour évaluer le spectre complet des SPD possibles. Résoudre les inconnues s'avère cependant difficile, car une connaissance élémentaire des propriétés chimiques du composé cible est requise pour développer les capacités analytiques *ad hoc*.

Le tableau 4 présente une liste des SPD émergents récemment décrits. Jusqu'à maintenant, plus de 600 composés différents, sous-produits de divers procédés de désinfection, ont été répertoriés (Richardson et al., 2007).

Tableau 4 SPD émergents récemment décelés, d'après Krasner et al. (2006) et Richardson et al. (2007)

Classe générale	Les SPD identifiés	
Haloacides	Acide 3,3-dichloropropénoïque	Acide 3-bromo-3-chloro-4-oxypentanoïque
	Acide 2,3-dibromopropanoïque	Acide 3,3-dibromo-4-oxopentanoïque
	Acide 3,3-dibromopropénoïque	Acide <i>cis</i> -2-bromobutènedioïque
	Acide <i>cis</i> -2,3-dibromopropénoïque	Acide <i>trans</i> -2,3-dibromobutènedioïque
	Acide tribromopropénoïque	Acide <i>cis</i> -2-bromo-3-méthylbutènedioïque
	Acide 2-bromobutanoïque	Acide (<i>E</i>)-3-bromo-3-iodopropénoïque
	Acide <i>trans</i> -4-bromo-2-buténoïque	Acide bromoiodoacétique
	Acide <i>cis</i> -4-bromo-2-buténoïque	Acide (<i>Z</i>)-3-bromo-3-iodopropénoïque
	Acide <i>trans</i> -2,3-dibromo-2-buténoïque	Acide (<i>E</i>)-2-iodo-3-méthylbutanedioïque
	Acide iodoacétique	
Haloacétates	Acétate de bromochlorométhyle	
Halo-nitrométhane	Chloronitrométhane	Tribromonitrométhane (bromopricrine)
	Dichloronitrométhane	Bromochloronitrométhane
	Trichloronitrométhane (chloropicrine)	Dibromochloronitrométhane
	Bromonitrométhane	Bromodichloronitrométhane
	Dibromonitrométhane	
	Acide iodoacétique	Acide (<i>E</i>)-3-bromo-3-iodopropénoïque

Iodo-acides	Acide bromoiodoacétique	Acide (<i>E</i>)-2-iodo-3-méthylbutènedioïque
	Acide (<i>Z</i>)-3-bromo-3-iodopropénoïque	
Iodo-tri halométhane	Iodoforme	Dibromoiodométhane
	Dichloroiodométhane	Chlorodiodométhane
	Bromochloroiodométhane	Bromodiodométhane
Autres halométhane	Chlorométhane	Dibromométhane
	Bromométhane	Tétrachlorure de carbone
	Bromochlorométane	Tribromochlorométhane
Halo- acétonitriles	Chloroacétonitrile	Dibromochloroacétonitrile
	Bromoacétonitrile	Tribromoacétonitrile
	Bromodichloroacétonitrile	3-bromopropanenitrile
Halocétones	Chloropropanone	1,1,3,3-tétrachloropropanone
	1,3-dichloropropanone	1,1,1,3-tétrachloropropanone
	1,1-dibromopropanone	1,1,3,3-tétabromopropanone
	1,1,3-trichloropropanone	1,1,1,3,3-pentachloropropanone
	1-bromo-1,1-dichloropropanone	Hexachloropropanone
	1-bromo-1,3,3-trichloropropanone	
Halo- aldéhydes	Chloroacétaldéhyde	Bromochloroacétaldéhyde
	Dichloroacétaldéhyde	Tribromoacétaldéhyde
Haloamides	Monochloroacétamide	Dibromoacétamide
	Monobromoacétamide	Trichloroacétamide
	Dichloroacétamide	
Carbonyles	2-hexénal	Méthyl éthyl cétone
	5-kéto-1-hexénal	6-hydroxy-2-hexanone
	Cyanoformaldéhyde	Diméthylglyoxal
COV et autres SPD	1,1,1,2-tétabromo-2-chloroéthane	Éther de méthyle et de butyle tertiaire
	1,1,2,2-tétabromo-2-chloroéthane	Chlorure de benzyle
Aldéhydes	Formaldéhyde	Hydrate de chloral
	Acétaldéhyde	Chloroacétaldéhyde
Halopyrrole	2,3,5-tribromopyrrole	
Nitrosamines	NDMA : nitrosodiméthylamine	N-nitrosopipéridine
	N-nitrosopyrrolidine	N-nitrosodiphénylamine
	N-nitrosomorpholine	
Furanones halogénées	MX : 3-chloro-4-(dichlorométhyl)-5-hydroxy-2(<i>5H</i>)-furanone	BMX1 : 3-chloro-4-(bromochlorométhyl)-5-hydroxy-2(<i>5H</i>)-furanone
	ZMX : acide (<i>Z</i>)-2-chloro-3-(dichlorométhyl)-4-oxobuténoïque	BMX2 : 3-chloro-4-(dibromométhyl)-5-hydroxy-2(<i>5H</i>)-furanone
	EMX : acide (<i>E</i>)-2-chloro-3-(dichlorométhyl)-4-oxobuténoïque	BMX3 : 3-bromo-4-(dibromométhyl)-5-hydroxy-2(<i>5H</i>)-furanone
	Red-MX : 3-chloro-4-(dichlorométhyl)-2-(<i>5H</i>)-furanone	BEMX1 : acide (<i>E</i>) 2-chloro-3-(bromochlorométhyl)-4-oxobuténoïque
	Ox-MX : acide (<i>E</i>)-2-chloro-3-(dichlorométhyl) butènedioïque	BEMX2 : acide (<i>E</i>) 2-chloro-3-(dibromométhyl)-4-oxobuténoïque

	MCA : acide 2,3-dichloro-4-oxobuténoïque	BEMX3 : acide (<i>E</i>) 2-bromo-3-(dibromométhyl)-4-oxobuténoïque
--	---	---

1.5 Évaluation et gestion des risques de santé publique

1.5.1 Aperçu

Une démarche d'évaluation et de gestion des risques s'impose face aux dangers potentiels pour la santé associés à la présence de SPD dans l'eau potable. Il existe d'innombrables définitions de la démarche d'évaluation des risques et de gestion des risques, mais pour les besoins du présent rapport, seules les suivantes seront considérées :

Évaluation des risques : démarche rationnelle et structurée qui se fonde sur l'évaluation des données probantes disponibles pour comprendre un problème et tenter de prévoir le danger.

Gestion des risques : réponse concrète au problème identifié visant à abaisser les risques à des niveaux tolérables.

Formuler des recommandations sur les paramètres de qualité de l'eau potable constitue une démarche de *gestion des risques* qui doit se fonder sur le processus d'*évaluation des risques*. Cet énoncé ne fait pas l'unanimité au sein des autorités chargées de la réglementation, qui estiment généralement que la formulation de recommandations ou de normes relève uniquement de l'*évaluation des risques* et que seule la mise en œuvre de ces recommandations ou normes tient de la *gestion des risques*. Tous s'accordent à dire que la mise en œuvre des recommandations est une question de gestion des risques, dans laquelle la faisabilité et des facteurs d'ordre économique et social entrent manifestement en ligne de compte. Les opinions peuvent cependant diverger sur le fait que l'établissement de la valeur de référence constitue aussi une démarche de gestion des risques, puisque la valeur finale adoptée tient compte, de manière implicite ou explicite, des enjeux de faisabilité et des réalités socioéconomiques. Le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable considérant ouvertement de tels facteurs pour établir les valeurs de référence (concentrations maximales acceptables ou CMA) des *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada*, il ne fait aucun doute que sa démarche relève autant de l'*évaluation des risques* que de la *gestion des risques*.

L'évaluation des risques aux fins susmentionnées peut être divisée en quatre étapes principales :

1. **Détermination du danger** : détermination de la nature du préjudice que la substance ou la situation à évaluer peut causer à l'être humain ou aux animaux de laboratoire. La détermination du degré de confiance entourant le lien de causalité entre l'exposition et l'effet nocif sur la santé doit constituer un aspect essentiel de l'étape.
2. **Évaluation de l'exposition** : évaluation du niveau d'exposition à la substance que subira la population humaine en consommant l'eau, en inhalant des substances volatiles ou par contact cutané.

3. **Évaluation dose-réponse** : estimation de la relation quantitative entre le niveau d'exposition (la dose) et la gravité du préjudice subi.
4. **Caractérisation du risque** : estimation du niveau de risque associé aux dangers déterminés à la première étape; cette estimation se fait en combinant les expositions estimées à la relation dose-réponse.

Les étapes ci-dessus constituent des opérations complexes et empreintes d'incertitude. L'évaluation de l'exposition par surveillance et modélisation a considérablement évolué depuis quelques dizaines d'années. Toutefois, lorsqu'il s'agit d'évaluer les risques que l'exposition aux SPD présents dans l'eau potable peut comporter pour la santé, la pierre d'achoppement demeure la détermination du degré de confiance entourant l'existence d'un lien de causalité réel et, si la vraisemblance de ce lien est jugée suffisante, la relation dose-réponse à appliquer pour caractériser le risque sanitaire. Les preuves de causalité doivent être examinées pour déterminer s'il est raisonnable de suspecter les substances évaluées comme étant nocives pour la santé humaine. Si l'existence d'un tel lien est reconnue, la nature de la relation dose-réponse, les niveaux d'exposition estimés et le niveau de risque jugé tolérable, selon les politiques de gestion des risques en vigueur, détermineront la valeur quantitative des CMA.

1.5.2 Détermination du danger et analyse de la preuve

L'établissement du caractère nocif des diverses substances se fonde essentiellement sur leurs principales propriétés physicochimiques, ainsi que sur les données toxicologiques et épidémiologiques. Les propriétés physicochimiques d'une substance influent sur son devenir dans l'environnement, son rôle dans l'exposition des populations par diverses voies et sa susceptibilité aux traitements. Il ne sera pas question de ce dernier aspect de la détermination des dangers dans le présent rapport. Ce rapport s'appuie principalement sur des données toxicologiques et épidémiologiques probantes, qui seront présentées en détail ci-après.

1.5.2.1 Lien de causalité et analyse des preuves toxicologiques. La toxicologie étudie la capacité des substances de nuire aux êtres vivants. Selon Klaassen (1996), cette discipline issue de la connaissance de base des poisons est à la fois un art et une science. La réalisation et l'analyse des expériences requièrent une méthode scientifique rigoureuse, alors que l'interprétation des résultats et leur application à l'évaluation des risques pour l'être humain exigent un jugement considérable qui tient de l'art.

Toutes les études toxicologiques se fondent sur la prémisse voulant que la dose d'une substance détermine la gravité des effets toxiques de cette substance. La dose dépend des conditions d'exposition, qui incluent la voie d'absorption (ingestion, inhalation, assimilation cutanée ou injection) et le substrat (la substance porteuse de l'agent étudié). Dans le présent rapport, ce substrat est l'eau potable pour l'ingestion, l'air pour l'inhalation ou un autre véhicule pour le gavage (administration par intubation gastrique). La dose devrait toujours être exprimée en fonction de la durée et de la fréquence. Ainsi, l'exposition peut se faire à court terme et à dose unique pour déterminer les effets aigus – y compris la létalité de la substance –, à doses répétées à vie dans une étude chronique

longitudinale ou de toutes les manières possibles entre les deux extrêmes. Les discussions ci-après traitent des études longitudinales (chroniques) sur le cancer et de diverses études sur les effets nocifs pour la reproduction (qui vont des effets génésiques aigus à subaigus).

Le régime posologique est particulièrement important à surveiller pour obtenir des preuves biologiques significatives sur les effets étudiés (enHealth, 2002). Le nombre d'animaux de laboratoire susceptibles d'être testés à une dose donnée étant limité pour des raisons pratiques (on compte généralement 50 animaux maximum par dose dans les essais de cancérogenèse à vie, ce qui se traduit par des coûts de millions de dollars), les doses maximales d'essai avoisinent habituellement la dose maximale tolérée par les animaux pendant la durée de l'expérience à vie, afin d'accroître les chances de déceler un effet indésirable au sein d'un effectif réduit. Les artefacts causés par les fortes doses rendent l'interprétation des expériences difficile : « Les doses fortes, qui surchargent les mécanismes normaux de métabolisation, de détoxification ou d'excrétion ou qui induisent d'importantes lésions tissulaires – comme la nécrose, ou la démyélinisation –, peuvent rendre l'interprétation des résultats difficile ou conduire à des conclusions erronées sur l'importance du danger. » [traduction libre] (enHealth, 2002).

Des critères ont été élaborés pour évaluer la dose tolérée maximale à utiliser. Ainsi, la dose ne doit pas : « causer une perte pondérale de plus de 10 à 12 % par rapport au groupe témoin; dans une étude alimentaire, dépasser 5 % du régime total de l'animal en raison des déséquilibres nutritionnels possibles associés aux plus fortes doses ou induire des effets toxiques, pharmacologiques ou physiologiques graves susceptibles de raccourcir la durée de l'étude ou d'en compromettre autrement les résultats; dans une étude de cancérogénicité, nuire notablement à la survie à cause d'effets autres que la production tumorale » [traduction libre] (enHealth, 2002).

Les facteurs pris en compte dans l'évaluation de la qualité du protocole expérimental sont notamment les suivants :

- bien-fondé du plan expérimental;
- choix judicieux des méthodes d'observation et d'expérimentation;
- fréquence et durée de l'exposition;
- choix judicieux de l'espèce, de la souche, du sexe et de l'âge des animaux;
- nombre d'animaux par groupe de dose;
- justification de la dose, de la voie d'exposition et de la fréquence de la dose;
- conditions d'essai de la substance;
- recours aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL);
- qualité et exhaustivité de la réalisation de l'étude et de son compte rendu;
- effets de facteurs modificateurs susceptibles d'entraîner d'importantes inégalités entre les animaux témoins et les animaux traités (de nombreux facteurs subtils, quoiqu'importants, peuvent influencer sur les résultats); des données chronologiques peuvent être utilisées pour évaluer la conformité de l'expérience avec les expériences contrôlées antérieures.

Les principaux facteurs habituellement pris en compte dans l'examen du poids de la preuve dans toute étude toxicologique sont notamment les suivants :

- Distinction des véritables effets toxiques parmi les effets observés :

- Les essais sont source de stress et divers facteurs peuvent interférer (adaptation, infection, etc.);
- La dynamique entre les animaux peut provoquer des réactions biologiques.
- Utilisation obligatoire de groupes témoins comparables :
 - Associés selon l'âge;
 - Associés selon le sexe;
 - Associés selon la souche;
 - Composés de manière aléatoire.
- Utilisation de groupes témoins pour le milieu et non traités :
 - Le milieu d'administration de l'agent revêt une grande importance;
 - Son choix doit être fonction du danger évalué.
- Manipulation des animaux :
 - Les animaux des groupes traités et des groupes témoins doivent être manipulés de manière identique;
 - Les deux groupes doivent recevoir le même niveau d'attention des préposés animaliers.
- Évaluation des réactions normales au moyen de données antérieures.

La section 1.5.4 traite de certains aspects précis à prendre en compte lorsque les données des études de carcinogénèse sont analysées pour quantifier les risques de cancer.

1.5.2.2 Lien de causalité et analyse des preuves épidémiologiques. Toute tentative d'évaluation des risques sanitaires d'une substance doit ultimement peser avec soin l'ensemble de la preuve en main au plan de la santé humaine. Une telle preuve est presque exclusivement recueillie grâce à des méthodes épidémiologiques appliquées aux populations humaines. Les rapports de cas individuels se limitent habituellement aux expositions à forte dose, comme les cas d'empoisonnement toxique, ou aux pathologies extrêmement rares et à l'étiologie bien établie, comme la chloracné causée par une exposition aux dioxines. Les rapports de cas ne sont guère utiles dans l'étude des SPD présents dans l'eau potable.

L'épidémiologie fait appel aux études réalisées auprès de populations humaines pour déterminer les associations significatives entre une exposition à des agents causaux hypothétiques et des effets sur la santé indésirables (maladie). La comparaison de fond entre un effet indésirable et une exposition à un agent causal hypothétique suppose que l'effet et l'exposition soient connus le plus précisément et exactement possible (du moins en termes relatifs cohérents) pour chaque sujet étudié. L'épidémiologie appliquée à la recherche d'un lien de causalité est une démarche de mise en correspondance de l'effet sur la santé à l'étude et d'une exposition à un agent pris comme cause hypothétique de cet effet (p. ex., pour étayer l'hypothèse d'un lien causal entre tabac et cancer du poumon, il faut démontrer que l'incidence à long terme du cancer du poumon est plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs dans une population).

Dans sa plus simple expression, cela équivaut à étudier un tableau 2 x 2 dans lequel les expositions et les conséquences sont classées comme à la figure 1. Il existe une association positive entre l'exposition et la maladie lorsque les personnes de la population à l'étude se trouvent plus fréquemment dans les cases *a* et *d* combinées que dans les cases *b* et *c* combinées.

	Maladie (+)	Absence de maladie (-)
Population exposée (+)	<i>a</i>	<i>b</i>
Population non exposée (-)	<i>c</i>	<i>d</i>

Figure 1 Tableau de base 2 x 2 appliqué à l'analyse épidémiologique

L'exposition aux SPD présents dans l'eau potable est habituellement une variable continue (la dose étant fonction de la concentration dans l'eau et du volume d'eau consommé), mais cette variable continue est souvent dichotomisée aux fins de l'analyse ou est analysée par régression logistique, méthode adaptée aux données continues. Dans les deux cas, la méthode épidémiologique se fonde sur le principe d'une recherche d'association entre exposition et effets sur la santé.

D'autres facteurs entrent en ligne de compte (âge, sexe, état nutritionnel, pauvreté, etc.); il faut connaître le plus précisément possible le plus grand nombre de ces facteurs confusionnels potentiels pour pouvoir évaluer la distorsion. Cette dernière découle de l'incapacité à faire porter l'analyse de l'exposition sur un facteur causal véritable. Dans les études d'observations (comparées aux études expérimentales harsadisées), la répartition éventuellement non uniforme des facteurs chez les sujets exposés et les sujets non exposés pourrait modifier le risque de survenue de l'effet hypothétique.

En outre, la cueillette de données comporte souvent des imperfections et des biais, malgré toute la bonne volonté mise à chercher la vérité. En épidémiologie, les nombreuses sources de biais possibles peuvent fausser les résultats; une association véritable peut être supprimée ou une association artificielle peut être créée là où il n'en existe aucune en réalité. Enfin, les erreurs aléatoires et d'échantillonnage ne peuvent être évitées, malgré le soin entourant la cueillette des données probantes. Il est donc primordial de toujours calculer un intervalle de confiance lors de l'estimation d'une association entre une cause hypothétique et un effet sur la santé. Règle générale, l'intervalle de confiance fixé à 95 % de la mesure d'une association doit exclure la valeur nulle (qui correspondrait à la valeur mesurée en l'absence de toute association véritable) pour qu'il soit possible de conclure qu'une observation est statistiquement significative. Un intervalle de confiance plus large indique habituellement une estimation de l'association moins stable. Toutes choses étant égales par ailleurs, une étude effectuée avec un effectif plus nombreux est plus à même de déceler une véritable association et doit donc avoir plus de poids dans la comparaison des résultats de diverses études.

Il existe plusieurs modèles d'études épidémiologiques, dont la complexité, la rigueur, le coût et – critère fondamental aux fins de la présente discussion – la testabilité de la causalité varient. Une description des différents modèles d'études épidémiologiques, qui souligne l'importance du schéma expérimental dans la capacité de l'étude à vérifier la causalité en fonction de critères de causalité largement acceptés, est présentée ci-après. Il est important de remarquer que les schémas se prêtant le mieux à une telle vérification se fondent tous sur des données d'exposition et d'effets sur la santé recueillies auprès de

sujets, plutôt que de groupes ou de populations. L'utilité d'une étude de vérification dépend en partie de sa capacité à pouvoir relier une exposition donnée à un certain effet sur la santé à l'échelle individuelle. Plus précise est la caractérisation de l'exposition et de l'effet sur la santé pour chaque sujet, plus utile est l'étude dans la validation de l'hypothèse de causalité. Généralement, les études moins coûteuses et plus faibles expérimentalement servent à formuler des hypothèses qui associent une certaine exposition environnementale à une pathologie humaine. Une fois les hypothèses clairement formulées, des études analytiques plus complexes sont requises pour valider une hypothèse causale.

Les études épidémiologiques se divisent en études *expérimentales* et *observationnelles* (Beaglehole et al., 1993).

Dans les *études expérimentales*, le chercheur choisit les niveaux d'exposition et effectue un suivi auprès des sujets pour évaluer l'évolution de leur état de santé. Les études expérimentales peuvent être des essais comparatifs hasardisés (également appelés « essais cliniques »), des essais pratiques et des essais d'intervention communautaire et d'échantillonnage hasardisé en grappes. Les essais comparatifs hasardisés sont considérés comme étant les plans d'étude les plus utiles pour la vérification causale. Ces essais sont cependant rares en épidémiologie environnementale en raison du problème éthique posé par l'exposition expérimentale de sujets à des agents potentiellement nocifs et des impératifs logistiques qu'ils supposent pour satisfaire aux exigences éthiques.

Les *études d'observation* se divisent en deux sous-catégories : les *études analytiques*, qui s'intéressent à la relation entre l'état de santé et d'autres variables, et les *études descriptives*, qui se limitent à décrire l'état de santé d'une collectivité à partir des données disponibles, habituellement tirées de bases de données publiques. Les études descriptives ne comparent pas l'état de santé des sujets en fonction d'autres facteurs. Il existe plusieurs types de plans d'étude analytiques, notamment les études des cohortes, les études cas-témoins, les études transversales et les études agrégées. Ces dernières étaient auparavant appelées « études écologiques », mais le terme portait à confusion, car ces études ne font pas appel à la science de « l'écologie ».

Les études *agrégées* utilisent des données issues de populations entières pour comparer les profils de morbidité de différents groupes au sein d'une population durant la même période de temps ou pour comparer des profils de morbidité au sein d'un groupe pendant plusieurs intervalles de temps. Les unités d'observation sont constituées de populations entières plutôt que de sujets particuliers. Les études agrégées sont habituellement peu coûteuses et rapides à faire, étant donné que l'information nécessaire est accessible dans les registres publics. Elles constituent souvent une première étape dans l'exploration du lien possible entre une exposition et une maladie. Elles comportent cependant un inconvénient majeur, qui limite leur utilité. En effet, l'utilisation de données de populations plutôt qu'individuelles empêche de lier l'exposition à la maladie chez les sujets de l'étude. Cela peut entraîner des « sophismes écologiques », conclusions erronées sur les relations entre expositions et effets sanitaires tirées à partir de données agrégées provenant de populations (et non de sujets). Les erreurs surviennent parce que les données sur l'incidence dans la population ne permettent pas de déterminer si les personnes présentant l'effet étudié ont été exposées. Les études agrégées conviennent uniquement à la formulation d'hypothèses épidémiologiques, non pas à leur validation.

Les *études transversales*, également appelées « études de prévalence », mesurent simultanément les problèmes de santé et l'exposition de tous les sujets au sein d'une population donnée. Ce type d'étude présente « un instantané » de l'état de santé d'une population par rapport à certaines expositions et maladies à un moment particulier. L'impossibilité de savoir si l'exposition a précédé ou suivi l'effet sur la santé ou a coïncidé avec celui-ci constitue le principal facteur limitant de ce type d'étude. Elle limite en effet la capacité des études transversales en matière de vérification causale.

Dans les *études cas-témoins*, la sélection des sujets se fait selon qu'ils manifestent l'effet sur la santé étudié (cas) ou non (témoins). Les groupes sont ensuite comparés en fonction de la proportion de sujets présentant l'exposition ou la caractéristique recherchée dans chaque groupe. Les études cas-témoins sont relativement peu coûteuses et moins longues à réaliser que les études de cohorte. Elles peuvent faciliter l'étude des effets sur la santé survenant après de longues périodes de latence et permettent d'examiner beaucoup d'expositions ou de caractéristiques étiologiques pour un effet sur la santé donné. Les études cas-témoins ne s'avèrent cependant utiles que pour des maladies relativement fréquentes, étant donné la nécessité de réunir un nombre suffisant de cas pour l'analyse. Exposition et maladie doivent s'être produites au début de ces études, ce qui les expose à des biais sur le statut de l'exposition lors de la sélection des cas et des témoins (biais de sélection) ou de la déclaration différentielle des données sur l'exposition antérieure basée sur l'état pathologique (biais de rappel). Dans ce dernier cas, les sujets atteints de la maladie (les cas) sont habituellement plus susceptibles de se rappeler avoir été exposés à des causes hypothétiques que les sujets sains (témoins). Les expositions peuvent être déterminées d'après les registres publics ou les dossiers d'emploi ou en procédant à des entrevues des cas et des témoins ou des répondants désignés (p. ex., un proche), lorsque les participants sont décédés. Les études cas-témoins peuvent constituer la seule approche réalisable dans le cas de maladies rares ou associées à de longues périodes de latence. Malgré leurs biais fréquents, elles se révèlent relativement utiles pour vérifier les hypothèses causales.

Dans les *études de cohorte*, un groupe de sujets exempts de la maladie à l'étude est choisi; son état d'exposition (positif ou négatif) est suivi au fil du temps. Les sujets sont ensuite comparés en calculant la proportion de sujets exposés et de sujets non exposés qui acquièrent l'effet étudié à la suite de l'exposition. Les études de cohorte peuvent être de nature rétrospective ou prospective. Dans les études rétrospectives, toutes les expositions et tous les effets sur la santé sont déjà survenus au début de l'étude. L'état d'exposition est déterminé avant que l'effet ne se fasse sentir. Dans les études prospectives, l'exposition peut s'être produite ou non au début de l'étude, l'effet sur la santé ne s'étant évidemment pas manifesté. Les sujets exposés et non exposés sont par la suite suivis pour déterminer la fréquence de survenue de l'effet étudié. Comme les sujets sont exempts de la maladie lors de la mise en branle de l'étude, la séquence temporelle entre l'exposition et l'effet observé peut être établie. En outre, parce que les groupes d'étude sont choisis en fonction de leur état d'exposition, les études de cohorte s'avèrent idéales pour étudier les expositions rares ou les effets multiples déclenchés par une même exposition. Elles sont cependant très chronophages et coûteuses. Les sujets devant être suivis pendant de nombreuses années après l'exposition, la perte différentielle de sujets suivis pendant ces études peut introduire un biais. Ce type d'étude convient mal au suivi de maladies très rares, car il peut s'avérer impossible de réunir un effectif suffisant aux fins de l'analyse.

Lorsqu'il s'agit d'établir un lien de causalité en épidémiologie, le schéma expérimental par excellence est celui employé massivement par les essais cliniques de médicaments ou d'interventions médicales. Dans ces essais, les sujets sont recrutés et répartis aléatoirement dans les groupes témoins (sujets non exposés) ou de traitement (sujets exposés). La répartition au hasard dans les groupes de traitement ou témoin permet de réduire considérablement les risques de biais, sans toutefois les éliminer complètement. Ces risques sont également amoindris par le fait que participants et chercheurs ignorent cette répartition (validation à double insu) lors de la mesure de l'effet sur la santé. Le schéma expérimental peut également comporter un plan croisé, dans lequel les sujets non exposés sont transférés dans la catégorie des sujets exposés et vice-versa, pour réduire les impacts potentiels de biais non décelés. Il s'agit d'études d'une grande complexité, qui exigent temps et argent. Elles ne peuvent s'appliquer à des effets sur la santé rares ou dont la période de latence est longue. Enfin, le schéma expérimental doit envisager une intervention, qui réduit l'exposition par ailleurs « normale », plutôt que d'ajouter une exposition environnementale, afin de respecter les règles d'éthique établies. Contrairement à la recherche médicale, dans laquelle l'évaluation éthique peut peser les bienfaits potentiels pour les sujets en fonction des risques éventuellement imposés, la recherche en santé environnementale ne peut offrir de bienfaits suffisants pour justifier d'exposer les participants d'études à des risques.

Dans ce qui suit, il est question de l'influence du schéma expérimental sur l'évaluation de la preuve causale.

Les critères de causalité dérivent d'un ensemble de concepts établi par sir Austin Bradford Hill (1965) et le directeur du service de santé publique des États-Unis (*U.S. Surgeon General*) de l'époque (U.S.PHS, 1964). Les concepts, qui ont été adaptés par de nombreux observateurs depuis leur énoncé, demeurent valides. L'exposé ci-après s'appuie sur l'excellent et accessible ouvrage d'introduction à l'épidémiologie de Beaglehole et ses divers collaborateurs (1993). Les auteurs utilisent les sept critères suivants : rapport temporel, plausibilité, constance, relation dose-réponse, force de l'association, schéma expérimental et réversibilité. L'exposé s'attardera aux six premiers critères uniquement, puisque la réversibilité se limite aux effets réversibles (les effets habituellement étudiés pour leur lien de causalité éventuel avec les SPD de la chloration ne sont pas réversibles).

1. *Rapport temporel*. En termes simples : « la cause doit précéder l'effet ». Si tel n'est pas le cas, le lien de causalité est sans fondement. Ce critère repose sur une chronologie précise du rapport temporel entre l'exposition proposée et l'effet résultant et, par essence, exige un certain degré de précision dans la détermination de l'exposition et de l'effet. En raison de l'importance de ce rapport temporel, les études épidémiologiques les plus solides s'intéresseront aux nouveaux cas (incidence) plutôt qu'au cas existants (prévalence), parce que le moment de l'apparition de la maladie peut être établi, ce qui permet de déterminer si l'exposition a bel et bien précédé le résultat.

2. *Plausibilité*. Il faut se demander s'il est plausible biologiquement que l'exposition entraîne l'effet hypothétique étudié. Le recours aux études toxicologiques constitue le meilleur moyen de répondre à la question. En l'absence de données toxicologiques précises, une évaluation du degré de vraisemblance du lien de causalité entre l'agent X et

l'effet Y doit être effectuée. L'existence d'une relation exposition-effet reposant sur un mécanisme dont la plausibilité biologique est avérée par des études toxicologiques offre un argument solide en faveur de la causalité. L'absence d'évidence d'un tel mécanisme n'invalide cependant pas l'argument de causalité. La plausibilité biologique dépend souvent de l'état des connaissances scientifiques au moment de l'enquête. Si elle n'est pas évidente au moment de l'examen du rapport de causalité, elle pourrait le devenir grâce à des recherches ultérieures.

3. *Constance*. Le fait que plusieurs études différentes, réalisées selon des schémas expérimentaux variés, à différents endroits et dans des conditions réellement dissemblables, donnent constamment le même résultat renforce l'argument en faveur de la causalité. Le manque de constance n'exclut cependant pas nécessairement une association causale. Les divers protocoles et conditions d'expérience appliqués (comme les niveaux d'exposition) peuvent réduire l'impact de l'agent causal dans certaines études. C'est pourquoi il faut accorder un poids supérieur aux études les mieux conçues lorsqu'il s'agit d'évaluer ce critère.

4. *Relation dose-réponse*. La relation dose-réponse est démontrée quand la fréquence ou la gravité de l'effet augmente avec la fréquence ou l'ampleur de l'exposition à l'agent causal potentiel. Une relation dose-réponse claire peut indiquer un lien de causalité, à condition de vérifier qu'une erreur ou un effet de distorsion non décelé ne constituent pas la cause sous-jacente de cette relation. Lorsque la relation dose-réponse associant expositions et effets est valide, la dose et la réponse doivent être connues précisément pour caractériser la relation. Il faut par conséquent identifier et quantifier l'exposition et déterminer l'effet avec exactitude pour qu'une relation dose-réponse soit établie de manière fiable.

5. *Force de l'association*. Ce critère se mesure par le ratio des taux (communément appelé « risque relatif » ou RR) ou le rapport de cotes (le RC est un risque relatif approché calculé dans des études cas-témoins) pour une comparaison entre une exposition et un effet particuliers.

Le rapport de cotes compare la fréquence de l'exposition chez les cas et les témoins :

$$RC = \frac{\text{Cote de l'exposition chez les cas}}{\text{Cote de l'exposition chez les témoins}}$$

RC = 1,0 correspond à la valeur nulle, qui marque l'absence d'association entre l'exposition et l'effet;

RC > 1,0 indique une association positive entre l'exposition et la maladie (c.-à-d. que l'exposition est plus fréquente chez les cas étudiés que chez les cas témoins);

RC < 1,0 indique une association négative entre l'exposition et la maladie (c.-à-d. que l'exposition est moins fréquente chez les cas étudiés que chez les cas témoins).

Le ratio des taux (ratio des risques ou risque relatif) compare, sous forme de quotient, les taux d'incidence d'une maladie chez les groupes exposés et non exposés :

$$RR = \frac{\text{Taux d'incidence dans le groupe exposé}}{\text{Taux d'incidence dans le groupe non exposé}}$$

- RR = 1,0 correspond à la valeur nulle, qui marque l'absence d'association entre l'exposition et l'effet;
- RR > 1,0 indique une association positive entre l'exposition et la maladie (c.-à-d. que l'exposition est plus fréquente chez les cas étudiés que chez les cas témoins);
- RR < 1,0 indique une association négative entre l'exposition et la maladie (c.-à-d. que l'exposition est moins fréquente chez les cas étudiés que chez les cas témoins).

Le RR est une meilleure mesure de l'association que le RC, mais il est impossible de déterminer directement le RR dans une étude cas-témoin, car l'étude débutant avec un échantillon intentionnel de cas, les taux d'incidence ne sont pas directement connus. Moins une maladie est fréquente (plus elle est rare), plus le RC estimé converge vers le RR. Aux fins de la présente évaluation, qui porte sur des effets pathologiques majoritairement peu courants, le RC devient une approximation raisonnable du RR. Un RR élevé est un indicateur plus solide d'un lien de causalité qu'un RR faible. Un RR faible n'exclut cependant pas une association causale, puisque la valeur du RR peut dépendre de la prévalence d'autres causes possibles associées à l'agent à l'étude. Une évaluation précise de l'exposition individuelle importe pour établir ce cinquième critère.

Il est généralement admis qu'en présence d'une association causale, une évaluation faible de l'exposition engendre un biais non différentiel attribuable à une erreur de classification de l'exposition et pousse le RR calculé vers la valeur nulle, indiquant ainsi une association plus faible que celle existant en réalité. En toute logique, une évaluation plus précise de l'exposition dans une association causale devrait accroître la force apparente de l'association. Il est toujours possible qu'une faible association indique en réalité une association non causale. Dans ce cas, on doit s'efforcer de recourir à un schéma expérimental solide, doté d'une puissance statistique adéquate, et qui évalue exactement l'exposition de manière à réduire au minimum l'ampleur du biais et à permettre de conclure à une association non causale avec une certaine certitude.

L'évaluation de l'exposition est reconnue universellement comme un point faible des études épidémiologiques sur l'environnement. Cette faiblesse entraîne automatiquement un biais de classification des expositions et, par conséquent, une inexactitude dans le calcul du RC ou du RR. La caractérisation de l'exposition humaine aux SPD ayant énormément progressé, des activités telles que la douche, le bain et la natation sont désormais incluses dans l'exposition totale (particulièrement aux SPD volatils), qui ne se limite plus à l'exposition par ingestion. Le sujet est approfondi à la section suivante.

Les épidémiologistes se fient souvent à la réalité statistique voulant que l'erreur de classification non différentielle des expositions produit une atténuation du RC ou du RR calculé. Cela signifie qu'une mauvaise évaluation de l'exposition peut être prise en compte, dans la mesure où une meilleure évaluation de l'exposition se traduirait nécessairement par une hausse du RC ou du RR. Une telle amélioration ne survient naturellement que si la cause à l'étude est une cause véritable. Il est donc envisageable de

mieux caractériser l'exposition pour tenter de reproduire ou de réfuter les conclusions tirées précédemment, à l'instar de l'étude sur l'association possible entre l'avortement spontané et l'exposition aux THM dont il est question à la section 3.2.1 (Savitz et al., 2005; Waller et al., 1998).

6. *Schéma expérimental.* Tel que signalé précédemment, chaque type d'étude épidémiologique présente, de par son schéma expérimental particulier, une capacité relative de vérification du lien de causalité. Le protocole de l'essai comparatif hasardisé ou « essai clinique » atteste au mieux de ce lien, lorsqu'il existe. Il est rarement choisi en épidémiologie environnementale en raison des limites éthiques imposées aux expériences sur l'humain. Les essais hasardisés sur le terrain réalisés à Melbourne en Australie et dans l'État américain de l'Iowa constituent une exception digne de mention dans le domaine de l'eau potable. Ces essais ont porté sur le risque de maladie gastro-intestinale associé à la consommation d'eau potable (Hellard et al., 2001; Colford et al., 2006, 2005). Les deuxièmes meilleurs protocoles sont les études de cohorte et cas témoins prospectives, courantes en épidémiologie environnementale. Les études de cohorte et transversales rétrospectives se prêtent moins à la vérification causale. En effet, les études rétrospectives avec cohorte souffrent souvent du manque ou de l'absence de données sur l'exposition validées individuellement, et les études transversales actuelles ne sont pas en mesure de prouver le rapport temporel (la cause doit précéder l'effet). Une discussion des points forts et des points faibles de chacun de ces schémas expérimentaux est présentée ci-dessus.

7. *Réversibilité.* Ce critère signifie que le retrait d'un agent causal potentiel devrait faire diminuer la probabilité que l'effet survienne. Si tel est le cas, l'argument en faveur du lien causal est renforcé. L'analyse de la réversibilité repose sur l'évaluation précise de l'exposition ou de la non-exposition à l'agent causal potentiel. Il est important de remarquer que ce critère se limite aux processus causaux qui comportent des mécanismes réversibles. L'intégration d'un volet de croisement à l'étude hasardisée à double insu portant sur le lien entre l'eau potable correctement traitée et les maladies gastro-intestinales réalisée en Iowa (Colford et al., 2005) peut être considérée comme une variante du critère de réversibilité.

Malgré l'existence des critères susmentionnés, il n'existe pas de règle absolue pour établir un lien de causalité. Toutes les données probantes disponibles doivent être analysées pour déterminer si une exposition est la cause réelle d'un effet. Dans le cas de données contradictoires, la valeur relative des divers éléments de la preuve doit être pesée en fonction des critères de causalité. Le rapport temporel entre la cause et l'effet doit être établi en premier lieu. Si l'effet précède la cause présumée, le lien de causalité est impossible. La plausibilité, la constance et la relation dose-réponse constituent trois critères très importants. La probabilité d'une association causale s'accroît si les données probantes jugées pour plusieurs des critères tendent toutes vers la même conclusion, car cela satisfait le critère de constance. L'écart du RR estimé par rapport à la valeur nulle permet de déterminer la force de l'association, mais la grandeur de l'intervalle de confiance et l'exclusion du RR égal à 1,0 ont également leur importance.

1.5.3 Évaluation de l'exposition

Comparée à l'évaluation de la toxicité, l'évaluation de l'exposition aux SPD semble considérablement moins difficile, d'autant plus que l'exposition aux substances présentes dans l'eau potable se fait uniquement par ingestion.

Cependant, l'eau du robinet étant utilisée pour se doucher, prendre un bain et effectuer diverses tâches ménagères, il n'est pas exact de supposer que l'ingestion directe constitue la seule voie d'exposition importante aux SPD (figure 2). En réalité, les études sur les SPD volatils comme les THM démontrent l'ampleur de l'exposition dans la douche et le bain par rapport à l'ingestion directe (Arbuckle et al., 2002, Backer et al., 2000, Jo et al., 1990). Cette exposition, combinée aux fortes teneurs en SPD courantes dans les piscines, a porté à ajouter la baignade aux facteurs de risque d'exposition aux SPD. Ces facteurs additionnels posent des problèmes individuels, notamment aux femmes enceintes et au personnel soignant qui doit superviser régulièrement le bain des patients en établissement.

L'évaluation précise de l'exposition gagne encore en complexité lorsqu'il faut calculer l'exposition individuelle dans le cadre d'études épidémiologiques (Arbuckle et al., 2002). Il s'agit même de l'une des grandes faiblesses des études épidémiologiques portant sur les SPD de la chloration dans l'eau potable.

L'évaluation de l'exposition se heurte aux trois difficultés suivantes : 1) l'information limitée sur l'identité, la teneur et la toxicité de nombreux SPD susceptibles de se former durant la désinfection; 2) la complexité et la variabilité temporelle des relations chimiques régissant les concentrations de SPD dans un réseau d'aqueduc municipal et 3) les difficultés pratiques à obtenir des données précises et fiables sur les activités personnelles qui déterminent l'exposition par les autres modes d'absorption que l'ingestion et sur les taux de consommation d'eau.

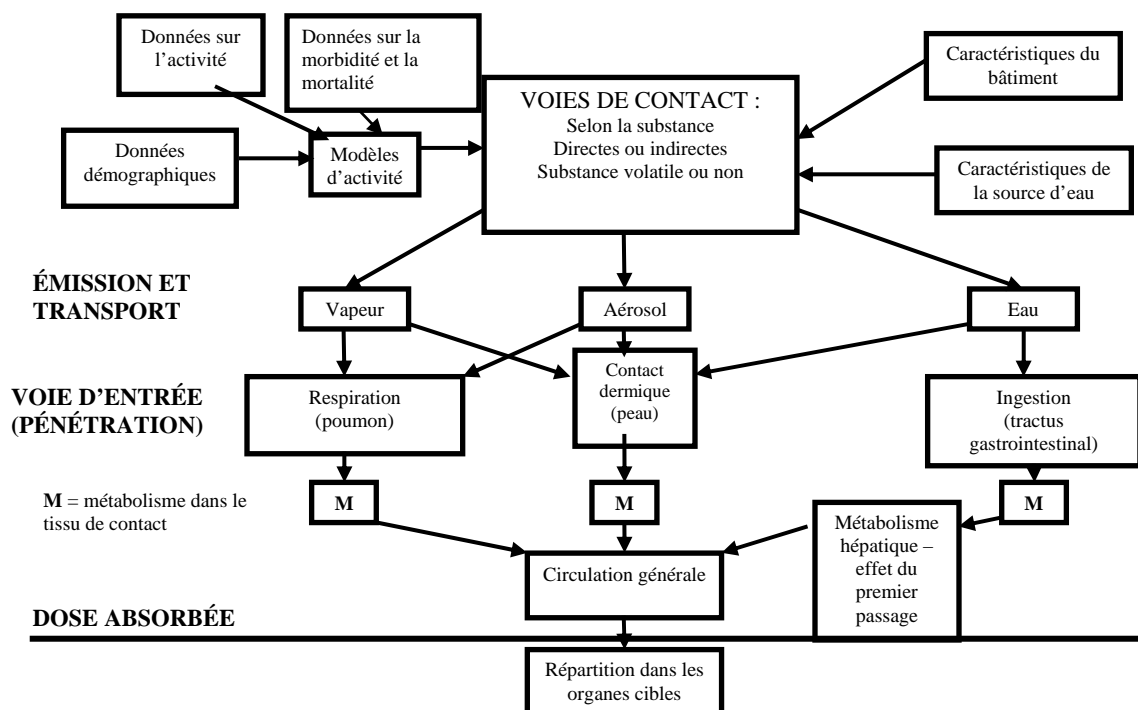


Figure 2 Voies d'exposition aux produits chimiques présents dans l'eau du robinet (d'après Olin, 1999)

Des chercheurs ont proposé d'utiliser un marqueur biologique comme mesure étalon de l'évaluation de l'exposition aux SPD (Swan et Waller, 1998). Mais les SPD volatils tels que le chloroforme sont métabolisés beaucoup trop rapidement : ils ne sont détectables que quelques minutes dans le sang humain après une exposition sous la douche et ne sont pas décelables du tout après leur absorption par ingestion. Une fois ingérés et assimilés dans le tube digestif, ils se retrouvent directement dans le foie où ils sont métabolisés et éliminés de la circulation sanguine. Lors d'une exposition par inhalation, ils passent directement dans la circulation sanguine, où ils peuvent être mesurés avant qu'ils n'atteignent le foie. Certains chercheurs ont démontré que l'acide trichloroacétique, qui se métabolise relativement lentement, pourrait servir de biomarqueur de l'exposition dans l'eau potable (Kim et al., 1999, Froese et al., 2002). La demi-vie de l'acide trichloroacétique va de 2,1 à 6,3 jours après ingestion dans l'eau potable (Bader et al. 2004).

1.5.4 Quantification du risque (estimation de la relation dose-réponse)

Historiquement, la démarche d'évaluation des risques a toujours établi une nette distinction entre les substances cancérigènes et les autres substances. Cette distinction impliquait la lecture d'une dose sans effet nocif observé (DSENO) sur une courbe dose-réponse pour les substances non cancérigènes, auxquelles une dose seuil sans effet toxique était associée, en deçà de laquelle aucun effet toxique n'était prévu. En cas d'effet nocif même à la plus petite dose d'essai, une dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) était utilisée, à laquelle on appliquait les facteurs d'incertitude (FI) adéquats.

Une série de FI était alors appliquée à la DSENO ou à la DMENO pour établir une dose de référence (DRf), également appelée « dose journalière tolérable » (DJT).

$$\text{DRf ou DJT} = \frac{\text{DSENO ou DMENO}}{[\text{FI1}] \bullet [\text{FI2}] \bullet \dots \bullet [\text{FI}_n]}$$

Les FI permettent de tenir compte d'un certain nombre d'incertitudes lorsque les résultats des études toxicologiques animales sont extrapolés à l'évaluation du risque chez l'humain. Les facteurs susceptibles d'être comptabilisés sont notamment les suivants :

- l'extrapolation de l'animal à l'être humain tient compte des variations entre les animaux de laboratoire et l'être humain (grandeur habituelle du facteur = 10);
- l'hétérogénéité humaine tient compte des variations de sensibilité observées au sein de la population humaine (grandeur habituelle du facteur = 10);
- l'extrapolation d'études de toxicité subchronique à la toxicité chronique tient compte des différences possibles entre une DSENO calculée à partir d'une étude d'une durée limitée et à partir d'une étude à vie (grandeur habituelle du facteur = 3, peut aller jusqu'à 10);
- le passage de la DMENO à la DSENO, s'il faut se fier à une DMENO en l'absence de DSENO (peut aller jusqu'à 10);
- l'adéquation de la base de données tient compte du jugement à formuler en raison de l'incertitude associée à l'incomplétude des données (peut aller jusqu'à 10);
- le facteur de modification qui tient compte de la qualité des données en main (peut aller jusqu'à 10).

Si tous les facteurs d'incertitude énumérés ci-dessus étaient appliqués simultanément, leur produit combiné donnerait un million; la DMENO issue d'une étude sur une période plus courte que la vie serait multipliée par un million. Comme une telle application constituerait un aveu de quasi-ignorance à propos de la substance, la valeur combinée des FI est limitée à 10 000 dans la pratique (USEPA, 2004). Cependant, ce degré d'incertitude n'étant pas satisfaisant, les facteurs d'incertitude combinés sont bornés par une valeur de 3 000 ou moins, lorsque la démarche vise à établir une valeur réglementaire. La figure 3 montre la localisation de la DSENO ou de la DMENO sur une courbe dose-réponse hypothétique. La notion de dose-repère constitue une nette amélioration par rapport à l'emploi des DSENO ou des DMENO (Crump, 1995). Cette notion exprime, à partir d'un modèle statistique appliqué à la courbe dose-réponse obtenue expérimentalement, la dose qui correspond à un niveau de réponse établi (5 ou 10 %) et qui sert par la suite à définir la DRf correspondante.

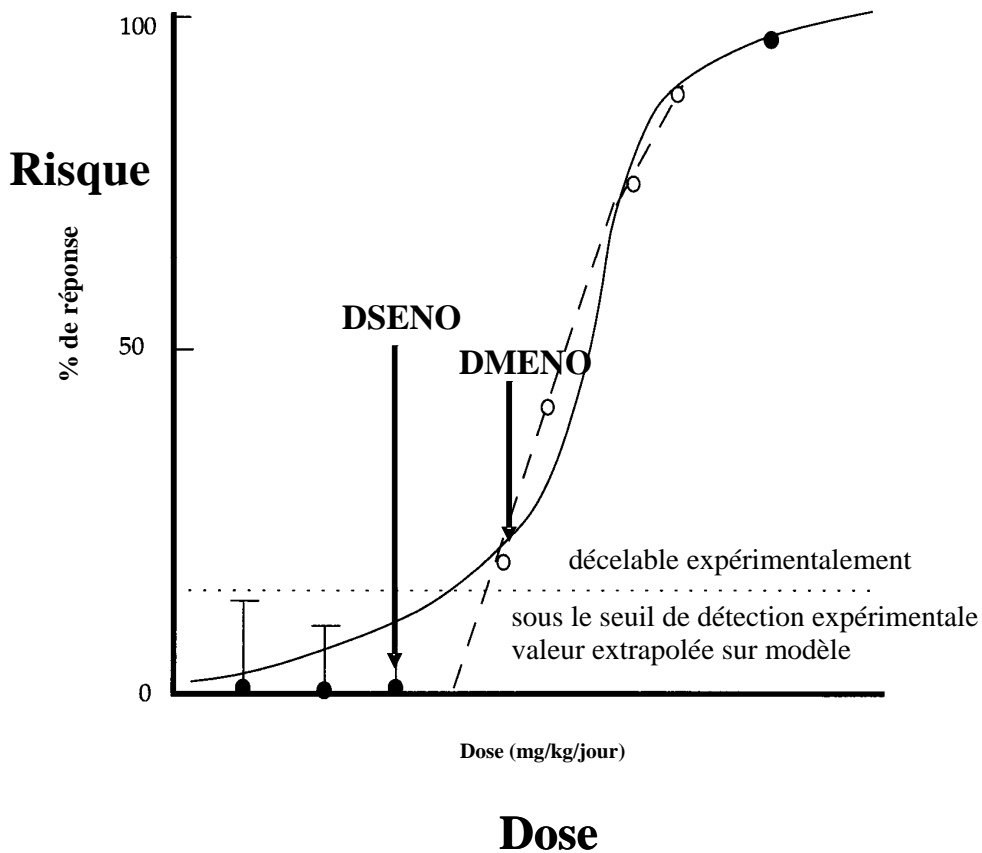


Figure 3 Détermination de la DSENO et de la DMENO sur une courbe dose-réponse (adaptée de Paustenbach, 1989)

Par contre, l'action des substances cancérigènes était présumée sans seuil et la courbe dose-réponse issue d'un essai de cancérigénicité était extrapolée jusqu'à la dose zéro, qui correspondait à un risqué accru de cancer nul (au-dessus de la valeur de fond). Le modèle par défaut couramment utilisé était le modèle linéaire à stades multiples (modèle LSM), qui recourt à une équation de croissance exponentielle pour calculer les points de données (normalement deux ou trois doses seulement dans un essai biologique de cancérigénèse).

L'équation utilisée par le modèle LSM est la suivante :

$$P=1-\exp\left[-(q_0+q_1d +\dots+q_kd^k)\right]$$

où P est la probabilité d'apparition de cancer associée à la dose d .

À très faible dose, la valeur de d étant très petite, d élevé à une puissance devient négligeable dans la somme, qui peut être simplifiée – pour calculer le risqué excédentaire (RE) à très faible dose – comme suit :

$$RE(d) = q_1 * d$$

Ainsi, à faible dose, le risque de cancer se calcule au moyen d'une équation linéaire simple. Il résulte du produit du coefficient de risque de cancer (CRC) q_1^* du LSM et de la dose d . Le désignateur * signifie que ce coefficient est déterminé comme étant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % sur la pente estimée.

La méthode d'extrapolation du risque à faible dose implique que le CRC estimé est le nombre déterminant dérivé de la modélisation d'un essai de cancérogenèse. La prédiction du CRC se fonde sur l'hypothèse que le modèle à faible dose est linéaire et qu'il passe par l'origine. Cette hypothèse relève d'une décision d'orientation scientifique issue de la possibilité qu'une seule molécule d'un cancérogène génotoxique (provoquant des lésions de l'ADN) puisse endommager l'ADN d'une seule cellule d'une manière telle que si cette cellule survivait et se divisait, l'ADN endommagé (muté) pourrait être répliqué dans des lignées cellulaires susceptibles de se multiplier exponentiellement pour former une tumeur.

La figure 4 illustre des résultats révélateurs de la signification du CRC estimé selon la méthode ci-dessus, à partir d'essais de cancérogenèse utilisant la dose maximale tolérée et seulement une ou deux autres doses représentant une fraction fixe de la DMT (habituellement la moitié – parfois le quart – de la DMT).

La figure 4 présente les résultats d'expériences portant respectivement sur un produit chimique. Ces expériences ont été menées de manière indépendante, mais ont toutes été réalisées selon le même protocole – utilisant la DMT comme dose maximale d'essai. La figure indique que la fourchette des valeurs de DMT individuelles est de l'ordre de 10 000 000 000, tout comme les CRC calculés. Étonnamment, malgré le grand nombre d'expériences portant sur une vaste plage de valeurs toxiques, le coefficient de corrélation est de -0,941, ce qui est incroyablement élevé pour des essais biologiques sur rongeurs présumés indépendants.

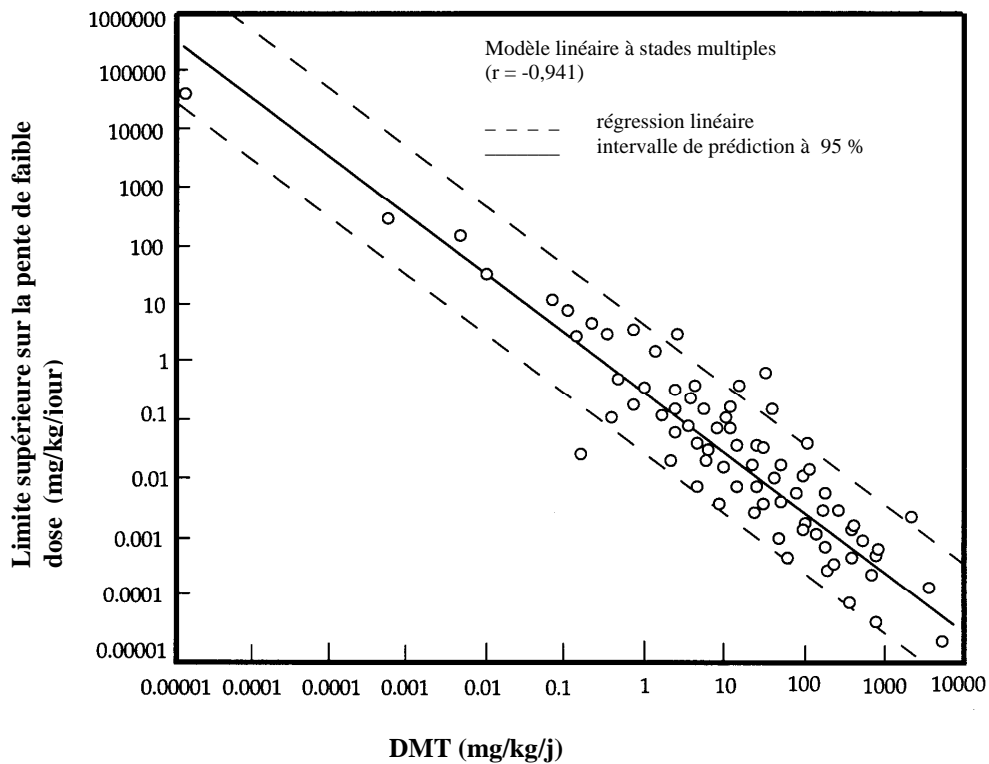


Figure 4 Association entre les coefficients de risque de cancer et la dose maximale tolérée (DMT) utilisée dans les essais de cancérogenèse sur des rongeurs (Krewski et al., 1993)

Une conclusion incontournable doit être tirée des résultats présentés à la figure 4 : la DMT constitue le principal déterminant de la valeur du CRC, et ce, peu importe le produit chimique étudié. Un examen plus attentif de la figure 4 révèle que le nuage de points défini par la droite de régression ajustée se situe dans un intervalle de prédiction de 95 %, qui s'étend sur un peu plus de deux ordres de grandeur (100 fois). Dans tous ces essais de cancérogenèse réalisés sur 50 animaux par niveau de dose, la fourchette de réponse maximale mesurable s'étendrait de 2 % à 100 % (apparition d'un cancer chez 1 animal à 50 animaux sur 50). Cette fourchette suggère que toute l'information sur la réaction carcinogène observée dans chaque essai est fournie par la dispersion verticale dans l'intervalle de prédiction de la figure 4. L'effet apparent de la DMT dans la détermination du CRC est cependant encore plus marqué.

Parce qu'il est extrêmement peu probable que de tels résultats proviennent d'expériences véritablement indépendantes, le phénomène illustré à la figure 4 doit avoir une explication. Cette explication est fournie par la figure 5.

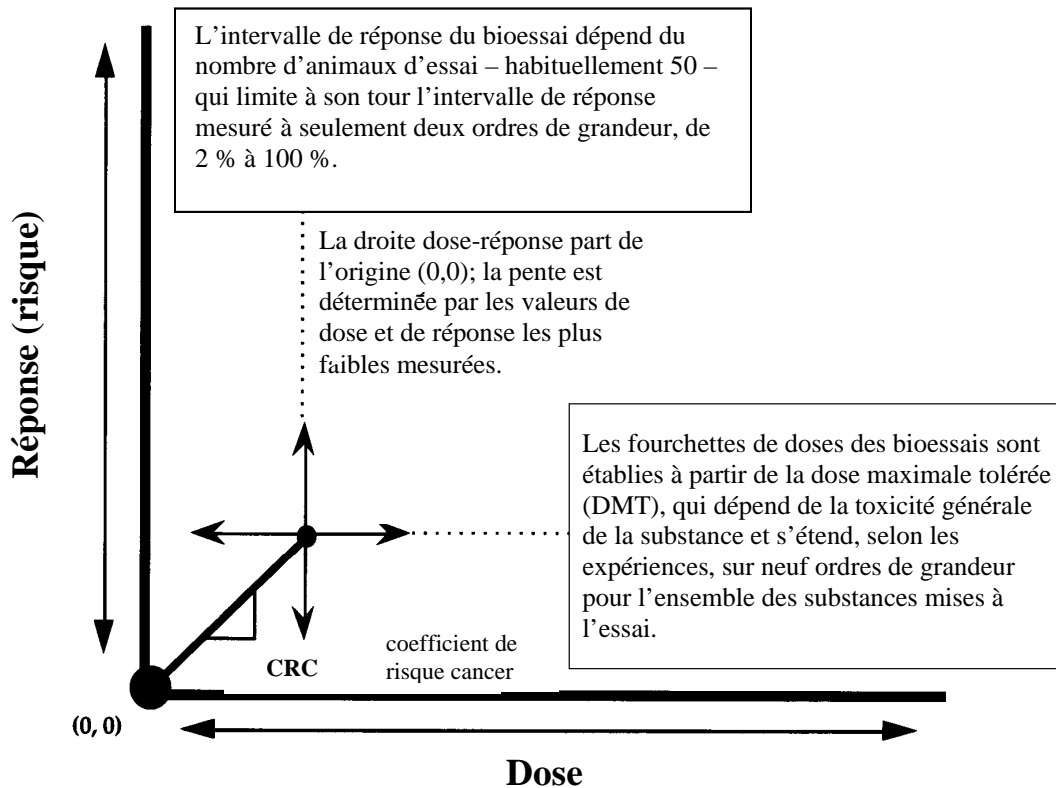


Figure 5 Explication de l'association remarquablement forte entre le CRC et la DMT (Hrudey, 1995)

Cela démontre que l'hypothèse scientifique qui arrime la droite dose-réponse à l'origine pour de faibles doses se combine avec le point de départ de la modélisation linéaire à faibles doses employée pour déterminer le CRC. La pente de la droite de faible dose d'un produit chimique affichant une très faible toxicité aiguë (c.-à-d. des valeurs considérables sur l'échelle logarithmique illustrée à la figure 4), qui débute à l'origine et est extrapolée vers le bas depuis un point de départ situé dans l'extrême droite de la figure 5, correspond inévitablement à un CRC peu élevé. Par contre, une substance chimique présentant une très forte toxicité aiguë (c.-à-d. une DMT très faible) a un point de départ beaucoup plus rapproché de l'origine, ce qui produit un CRC plus élevé.

L'analyse ci-dessus conduit au constat que le facteur critique dérivé des essais de cancérogenèse visant à calculer le risque de cancer, soit la valeur du CRC, est déterminé par une méthode combinant l'hypothèse d'une fonction dose-réponse linéaire d'une part et l'utilisation de la DMT et de doses fractionnées élevées comme point de départ d'un modèle linéaire d'autre part. Cela signifie que le risque de cancer prédit est au mieux une estimation de la limite supérieure du risque de cancer le plus élevé. Ainsi, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance fixée à 95 %, et l'application de la méthode combinée, la possibilité de sous-estimer le risque de cancer lors des prévisions est extrêmement mince. Néanmoins, ces prévisions ne constituent en aucun cas une estimation du risque de cancer prévu.

Dans les lignes directrices qu'elle a publiées en 1986 sur l'évaluation des risques cancérigènes, l'EPA précisait ce qui suit à propos du CRC (*cancer slope factor*, *cancer potency factor* ou « facteur de risque de cancer » à l'époque) : « Il convient de souligner que la méthode de linéarisation multistades donne une limite supérieure plausible du risque, qui cadre avec certains des mécanismes de cancérogenèse proposés. L'estimation ne constitue cependant pas nécessairement une prédiction réaliste du risque. La grandeur réelle du risque est inconnue; elle pourrait même être nulle. » [traduction libre] Même si la précision n'est pas reprise dans les lignes directrices ultérieures sur l'évaluation des risques de cancer, l'EPA a reconnu sa validité lors d'un examen récent de ses méthodes d'évaluation des risques (USEPA, 2004).

Outre la prudence requise lors de l'examen des estimations quantitatives du risque de cancer habituellement dérivées de la méthode des coefficients de risque (*cancer slope factor*), l'EPA reconnaît dans ses recommandations actuelles (USEPA, 2005), qui ont été proposées pour la première fois en 1996, que toutes les substances chimiques qui se révèlent cancérigènes dans un essai de cancérogenèse n'agissent pas nécessairement selon un mode génotoxique, c.-à-d. par lésion de l'ADN. La distinction est d'une importance capitale, car l'extrapolation des effets à faibles doses sur une droite dose-réponse passant par l'origine se fonde sur l'hypothèse selon laquelle des lésions de l'ADN peuvent se produire, puis être reproduites (du moins en théorie) par réplication cellulaire et finir par engendrer une tumeur. Si l'effet tumorigène d'une substance chez les animaux exposés ne découle pas de lésions de l'ADN, il ne convient pas de présumer qu'elle exerce son action sans seuil et de recourir à l'extrapolation linéaire des doses faibles pour estimer son coefficient de risque dans le cadre d'une évaluation des risques. La cytotoxicité, qui entraîne la mort cellulaire, constitue l'exemple le plus courant de mécanisme non génotoxique; il peut induire une prolifération cellulaire dans un organe pour remplacer les cellules tuées. Cette prolifération augmente le risque d'erreurs de réplication de l'ADN d'origine naturelle, certaines pouvant mener à des tumeurs. La cytotoxicité est habituellement soumise à un effet de seuil, en deçà duquel le risque de cancer est inexistant. Cela est démontré à la section 2.1.1, dans l'étude de gavage par administration de doses massives de chloroforme dans de l'huile de maïs (NCI, 1976).

1.5.5 Caractérisation du risque

Il est possible de caractériser le risque après avoir procédé à l'identification et à l'évaluation du danger (risque de cancer, risque pour la reproduction, etc.), à la caractérisation et à l'estimation des scénarios d'exposition et à l'établissement de la relation dose-réponse, le plus souvent par dérivation de données toxicologiques.

Pour les substances chimiques dont l'action comporte un seuil, un scénario d'exposition peut être évalué en calculant le ratio de la dose d'exposition prévue et de la DRf ou de la DJA. Ce ratio a été dénommé de diverses manières, notamment « quotient de risque » ou « marge d'exposition ». S'il est nettement supérieur à 1,0, le scénario entraînera une exposition supérieure à la DJA; il est habituellement indiqué de prendre des mesures afin de réduire l'exposition dans un tel cas. Comme d'importants facteurs d'incertitude sont appliqués à la DSENO, à partir de laquelle la DJA est habituellement établie, la substance étudiée ne devrait pas causer d'effet toxique si le ratio est de l'ordre de quelques multiples de 1,0 (moins de 10).

Si un tel scénario est utilisé pour établir une CMA, la concentration d'exposition se calcule selon ce qu'elle devrait être pour générer la DJA. Cette concentration devient la CMA.

$$CMA = \frac{DJA \cdot PC \cdot CS}{TC}$$

où :

- CMA est la concentration maximale acceptable dans l'eau ($\mu\text{g/L}$);
- DJA est la dose journalière admissible ($\mu\text{g/kg-p.c. par jour}$);
- PC est le poids corporel de l'être humain (kg-p.c.);
- CS est la contribution relative de la source, c'est-à-dire la portion de l'exposition quotidienne totale attribuable à l'eau potable (sans dimension) – 20 % est la valeur souvent choisie en l'absence de connaissances sur les autres sources possibles de la substance étudiée;
- TC est le taux de contact en équivalent d'eau du robinet ingérée (L/j).

Pour les substances sans seuil, le CRC calculé grâce aux essais de cancérogenèse à long terme est ajusté en appliquant un facteur d'échelle allométrique pour extrapoler les données des rongeurs à l'homme :

$$\text{Facteur d'échelle allométrique} = (\text{poids corporel du rongeur/poids corporel de l'être humain})^{1/4}$$

Le coefficient de risque ajusté peut servir à calculer une dose associée à un excès de risque spécifique en transformant l'équation d'extrapolation des doses faibles :

$$RE(d) = CRC \cdot DRS$$

soit :

$$DRS = ER(d)/CRC$$

où :

- DRS est la dose associée à un excès de risque spécifique ($\mu\text{g/kg-p.c. par jour}$);
- CRC est le coefficient de risque de cancer ($\mu\text{g/kg-p.c. par jour}^{-1}$);
- RE(d) est le risque de cancer à vie visé, habituellement 10^{-5} au Canada (sans dimension).

La CMA se calcule comme suit :

$$CMA = \frac{DRS \cdot PC \cdot CS}{TC}$$

où :

- CMA est la concentration maximale acceptable dans l'eau ($\mu\text{g/L}$);

DRS	est la dose pour un risque excédentaire à vie de cancer de 10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{p.c.}$ par jour);
PC	est le poids corporel de l'être humain ($\text{kg}\cdot\text{p.c.}$);
CS	est la contribution relative de la source, c'est-à-dire la portion de l'exposition quotidienne totale attribuable à l'eau potable (sans dimension) – 20 % est la valeur souvent choisie en l'absence de connaissances sur les autres sources possibles de la substance étudiée;
TC	est le taux de contact en équivalent d'eau du robinet ingérée (L/j).

1.5.6 Processus décisionnel et mise en œuvre de la gestion des risques

Les concepts clés suivants de l'évaluation des données probantes déterminent largement le processus décisionnel dans un contexte d'incertitude : la norme de preuve, le fardeau de la preuve, les types d'erreur de décision (faux positif ou « erreur de type 1 », faux négatif ou « erreur de type 2 » et mauvaise définition du problème ou « erreur de type 3 »).

La norme de la preuve énonce le degré de conviction requis à l'égard de la véracité de la preuve. Dans le système judiciaire canadien, le droit criminel exige une preuve *hors de tout doute raisonnable* pour condamner un accusé. Il s'agit d'une norme de preuve très élevée, qui traduit la volonté d'une société d'éviter la condamnation d'innocents, quitte à libérer parfois un coupable. Il n'existe pas d'énoncé quantitatif clair saisissant exactement le degré de confiance, mais il est évident que le principe de l'exclusion de *tout doute raisonnable* vise à atteindre une probabilité très faible (quoique non nulle) de condamner un innocent. Un niveau de preuve nettement moins élevé existe en matière civile, où le jugement se fonde sur la *prépondérance des probabilités*. Cela signifie qu'il suffit d'établir qu'une éventualité est plus probable qu'improbable (c.-à-d. que son degré de probabilité est de 51 % par rapport à 49 %) pour trancher.

Le fardeau de la preuve détermine à qui il incombe de faire la preuve. En droit criminel, la charge appartient à la poursuite, alors qu'elle revient à la partie plaignante en droit civil. Il importe d'établir à qui revient cette charge dans tout processus décisionnel, car la partie qui porte le fardeau de la preuve doit lever l'incertitude inévitablement soulevée par l'interprétation des éléments probants.

Le système judiciaire a clairement défini la norme et le fardeau de la preuve, ce n'est habituellement pas le cas dans le système de réglementation de la santé environnementale. Les tenants du principe de précaution en matière de réglementation environnementale fournissent un exemple de renversement du fardeau de la preuve; ils font en effet valoir que ce n'est pas aux autorités chargées de la réglementation de prouver la nocivité d'une substance, mais plutôt au producteur de celle-ci d'en démontrer l'innocuité.

Le renversement du fardeau de la preuve engendre inévitablement un problème d'asymétrie des concepts à prouver. Il entraîne également une interaction entre le fardeau et la norme de la preuve. Dans le système judiciaire, tel qu'il a été présenté ci-dessus, la poursuite peut avoir à prouver la culpabilité *hors de tout doute raisonnable*; il n'est cependant pas réaliste d'exiger que l'accusé prouve son innocence *hors de tout doute*

raisonnable. L'asymétrie découle du fait qu'il existe parfois une transition floue entre les notions de culpabilité et d'innocence. En termes absolus, si l'innocence se définit par l'absence totale de culpabilité, prouver son innocence exige de démontrer un fait négatif, opération ardue du point de vue de la logique. En santé environnementale, la nocivité d'une substance donnée est démontrable (selon une norme de preuve établie). Le renversement simple du fardeau impose cependant au producteur de prouver que la substance ne comporte « *aucun danger* », ce qui soulève inévitablement une gamme infinie de possibilités et revient à prouver un fait négatif.

Lorsqu'il est question de qualité de l'eau potable, les concepts de « partie responsable du fardeau de la preuve » ou de « niveau de preuve à satisfaire » restent encore à préciser. En pratique, les autorités réglementaires déterminent les substances qui peuvent menacer la santé des consommateurs et s'emploient à recueillir des éléments probants à leur égard. Les pourvoyeurs d'eau potable peuvent être consultés à propos des réalités associées à l'application d'une CMA pour une substance donnée, mais la charge de prouver l'innocuité complète des substances visées ne leur est certainement pas imposée. Cette charge leur revient seulement lorsqu'ils demandent d'être exemptés d'une exigence réglementaire, comme la filtration des réserves d'eau de surface, ou lorsqu'ils souhaitent substituer un procédé de traitement à des pratiques dites usuelles (p. ex., substituer la désinfection par UV à la chloration).

Les autorités acceptent généralement le fardeau de la preuve afin de démontrer le besoin d'une CMA pour certaines substances présentes dans l'eau potable, mais il est certain qu'elles n'acceptent jamais – avec raison – de satisfaire à une norme de preuve *hors de tout doute raisonnable*. La norme de preuve exigée n'a pas encore été exposée, peut-être parce que le principe de la *prépondérance des probabilités* était visé, quoique non exprimé. On peut cependant soutenir qu'après avoir accepté un fardeau de la preuve que devrait logiquement supporter le pourvoyeur du service, les autorités chargées de réglementer la santé publique ont adopté une position prudente en matière de norme de preuve. En d'autres mots, l'imposition d'une CMA à une substance n'exige pas de prouver la prépondérance du lien causal, mais plutôt que l'adoption de cette CMA se fonde sur l'existence d'une possibilité raisonnable que la substance présente dans l'eau potable soit nocive pour la santé.

Toute démarche visant à fonder une décision sur des éléments probants peut conduire à une décision erronée (Hrudey et Leiss, 2003). L'erreur commise est de type « faux positif » lorsqu'une décision d'agir est prise alors que la réalité ne le justifiait pas. Dans le domaine de la santé publique, l'émission d'un avis de faire bouillir l'eau à partir d'une lecture erronée d'un paramètre de surveillance en constitue un exemple. Un faux négatif se produit lorsqu'on choisit de ne rien faire à la lumière des preuves en main, alors que la situation réelle commandait d'agir. Les mentions « erreur de type 1 » et « erreur de type 2 » sont utilisées en statistique pour la vérification des hypothèses. Le troisième type d'erreur (« erreur de type 3 »; définition incorrecte du problème) se produit lorsque la décision s'appuie sur des éléments probants qui ne s'appliquent pas au problème à résoudre (Kendall, 1957). Les éléments probants ne sont pas pertinents compte tenu de la décision à prendre.

En matière de valeurs de CMA des contaminants présents dans l'eau potable, on commettrait une erreur de type 1 (faux positif) en décidant de formuler une CMA sans

que la réalité ne le justifie vraiment et une erreur de type 2 (faux négatif) dans le cas contraire. Une erreur de type 3 (définition incorrecte du problème) surviendrait si l'on décidait d'établir une CMA alors qu'un autre type de mesure, comme l'élaboration d'une directive pratique, s'impose.

Toutes les erreurs de décision ci-dessus peuvent avoir des conséquences néfastes, dont la nature et la gravité sont évidemment propres à chaque situation. Il faut cependant comprendre que le choix de la prudence à tout prix – pour éviter les « faux négatifs » – entraîne inévitablement un taux élevé et inacceptable de « faux positifs » (Hrudey et Leiss, 2003). Par ailleurs, le postulat voulant qu'il soit préférable d'agir que de ne rien faire peut conduire à des erreurs de type 3 évitables et dévoreuses de ressources consacrées inutilement à résoudre un problème, au risque d'affaiblir le système et de le rendre vulnérable à d'autres défaillances.

2. SOUS-PRODUITS DE LA DÉSINFECTION PAR CHLORATION ET CANCER

2.1 Données toxicologiques issues des études à long terme sur le cancer

Un pan de l'histoire de l'évaluation des risques et de la réglementation du chloroforme a déjà été évoqué à la section 1.3. La section qui suit examine plus en détail les résultats des essais de cancérogenèse à long terme (exposition à vie ou presque) afin de situer le récit déjà présenté dans un cadre scientifique.

2.1.1 Chloroforme

Le chloroforme est le principal représentant des trihalométhanes (THM) et est relié à la santé humaine depuis fort longtemps. Il a été introduit comme anesthésique au milieu du XIX^e siècle. Ironiquement, c'est à ce titre qu'il a permis à John Snow de disposer de suffisamment d'argent pour soutenir les recherches grâce auxquelles le chercheur médical d'avant-garde a pu relier la contamination fécale de l'eau potable au choléra en appliquant la méthode d'enquête épidémiologique à l'étude de ce type d'épidémies (Vinten/Johansen et al., 2003). L'usage du chloroforme s'est poursuivi jusqu'aux années 1970; on en trouvait alors dans une variété de produits de consommation, allant du rince-bouche à la pâte dentifrice.

Les résultats des études expérimentales menées à long terme sur le chloroforme en vue d'en évaluer la cancérogénicité sont résumés au tableau A1-1 (annexe 1). Le chloroforme a été testé chez la souris et le rat dans un essai de cancérogenèse (NCI, 1976). Il s'agissait de déterminer le potentiel cancérogène de certaines substances chimiques chez les mammifères et de maximiser l'efficacité des expériences à révéler le moindre effet cancérogène. Les animaux ont reçu des doses quotidiennes de chloroforme dissous dans l'huile de maïs, sous forme de bol. La dose élevée initiale chez les rats femelles a dû être abaissée de 250 à 180 mg/kg/j après 22 semaines en raison de ses effets toxiques trop marqués. Les souris étant plus tolérantes au chloroforme, on a porté leurs doses d'essai initiales de 200 et 400 mg/kg/j à 300 et 500 mg/kg/j respectivement après 18 semaines. Ce régime posologique puissant a induit des tumeurs hépatiques chez 98 % des souris mâles et 95 % des souris femelles à des doses à vie moyennes de 277 mg/kg/j et de 477 mg/kg/j; 36 % des souris mâles et 80 % des souris femelles ont aussi été atteintes à des doses à vie moyennes de 138 et 238 mg/kg/j. Les niveaux de dose élevés représentaient de 27 à 115 % des doses létales rapportées dans la littérature scientifique pour la souris (Hill et al., 1975), ce qui laisse penser que les souris B6C3F1 sont particulièrement tolérantes aux effets toxiques aigus du chloroforme. Par ailleurs, on n'a pas observé une incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les rats exposés à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/j par rapport aux témoins.

Roe et al. (1979) n'ont pas réussi à provoquer plus de tumeurs du foie chez des sujets exposés à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/j (par gavage dans de la pâte dentifrice) comparativement aux témoins lors d'une série d'essais biologiques menés sur différentes souches de souris. Plus pertinent encore pour évaluer les risques du chloroforme présent dans l'eau potable, un autre essai effectué sur des souris B6C3F1 femelles, ayant ingéré du chloroforme dissous dans de l'eau potable à des doses allant jusqu'à 263 mg/kg/j (concentration aqueuse de 1 800 mg/L) n'a révélé aucune tumeur du foie en excès par rapport aux témoins. Des essais de gavage de chloroforme dans de la pâte dentifrice

menés sur des rats (Palmer et al., 1979) et des chiens Beagle (Heywood et al., 1979) n'ont démontré aucun risque excédentaire de tumeur hépatique.

L'essai initial mené sur des rongeurs (NCI, 1976) n'a pas provoqué de tumeurs du rein chez les souris, mais a entraîné un nombre élevé de ce type de tumeurs chez le rat aux doses de 90 et de 180 mg/kg/j. Palmer et al. (1979) n'ont trouvé aucun signe de tumeur rénale chez le rat à 60 mg/kg/j et les essais de Heywood et al. (1979) sur des chiens Beagle se sont révélés négatifs à la dose de 30 mg/kg/j. Roe et al. (1979) ont cependant observé un taux plus élevé de tumeurs du rein chez les souris à 60 mg/kg/j. L'administration orale de chloroforme dissous dans l'eau potable (Jorgenson et al., 1985) a fait croître l'incidence des tumeurs du rein en fonction de la dose à partir de 200 mg/L, mais la différence par rapport aux témoins était significative uniquement dans le groupe 1 800 mg/L. Hard et al. (2000) ont réévalué les résultats de l'essai de Jorgenson et al. (1985) sur le rat et ont constaté que tous les rats du groupe exposés à 1 800 mg/L de chloroforme et que la moitié de ceux exposés à 900 mg/L présentaient des signes de cytotoxicité et de prolifération régénérative cellulaire.

L'examen de la série relativement vaste d'essais de cancérogenèse à long terme sur le chloroforme permet de dégager quelques observations pertinentes. La méthode de dosage et le milieu d'administration ont manifestement leur importance. Les premiers essais biologiques à doses extrêmement fortes, dans lesquels une apparition spectaculaire de tumeurs du foie chez la souris et une apparition significative de tumeurs du rein chez le rat ont été observées (NCI, 1976), ont été réalisés par administration quotidienne sous forme de bol de fortes doses de chloroforme dissous dans de l'huile de maïs. Ce mode d'administration avec substrat (l'huile de maïs) qui facilite une assimilation intestinale rapide et l'emploi d'une dose unique sous forme de bol assuraient une arrivée rapide du chloroforme dans l'organisme à une concentration très élevée. En revanche, l'administration de fortes concentrations de chloroforme dissous dans l'eau potable (Jorgenson et al., 1985) permettait aux animaux d'assimiler leur dose tout au long de la journée dans un substrat qui, contrairement à l'huile de maïs, ne favorise pas nécessairement l'absorption intestinale. Résultat : après son passage dans le sang à la suite de son absorption gastro-intestinale, le chloroforme atteint le foie en premier, à des concentrations nettement plus élevées dans le cas du gavage dans l'huile de maïs que par ingestion dans l'eau potable, à des doses quotidiennes nominales identiques.

Les effets de l'arrivée massive de chloroforme dans le foie ont d'abord été constatés par la réponse cytotoxique hépatocytaire. La mort cellulaire peut induire un effet cancérogène en raison de la régénération tissulaire qui s'effectue pour compenser les pertes répétées et massives d'hépatocytes; ce phénomène augmente le risque d'erreurs de réplication cellulaire et la probabilité d'erreurs génétiques (mutations) initiatrices de tumeurs. Il s'agit d'un mécanisme tumorigène très différent de l'effet génotoxique qu'un agent cancérogène peut exercer directement en provoquant des dommages à l'ADN cellulaire, qui entraînent des mutations se traduisant par une production tumorale. Ce mode d'action distinct justifie de fonder l'évaluation des risques sur l'existence d'un seuil plutôt que sur son absence en fonction d'un mécanisme génotoxique.

Des recherches ultérieures sont venues étayer solidement l'hypothèse selon laquelle le chloroforme agirait par un mécanisme cytotoxique plutôt que génotoxique. Larson et al. (1994, 1995) ont démontré par expérimentation directe que l'administration par gavage de

chloroforme dissous dans l'huile de maïs induisait une réaction cytotoxique et une prolifération cellulaire dans le foie des souris et le rein et le foie des rats. Les expériences sur la souris ont démontré cet effet d'induction par gavage dans l'huile de maïs, mais il ne s'est pas avéré dans le cas de l'administration orale directe de doses quotidiennes similaires dans de l'eau potable. L'hypothèse d'une action cancérigène du chloroforme est également appuyée par d'abondantes preuves de l'absence quasi totale de son activité mutagène (Golden et al., 1997). L'ensemble des résultats accumulés constitue le fondement empirique sur lequel l'EPA s'est appuyée pour proposer (USEPA, 1998c) l'adoption d'un modèle avec seuil pour la cancérogenèse du chloroforme et, ce faisant, faire passer l'objectif de contamination maximal (OCM) de cette substance de zéro à 300 mg/L. Submergée par un flot de critiques, l'EPA a abandonné son projet de hausse de l'OCM du chloroforme, qui est demeuré à zéro (USEPA, 1998b).

2.1.2 Bromodichlorométhane

Les résultats des études expérimentales sur l'animal menées à long terme en vue d'établir le potentiel cancérigène des trihalométhanes bromés, le bromodichlorométhane (BDCM) tout particulièrement, sont résumés au tableau A1-2 (annexe 1). Le premier essai sur rongeur a été mené par gavage de BDCM dans de l'huile de maïs (NTP, 1987). Les chercheurs ont constaté la présence de tumeurs hépatiques chez les souris femelles du groupe de 75 mg/kg/j. Chez les rats mâles, un cas de tumeur hépatique a été observé à la dose de 100 mg/kg/j, un résultat cependant non statistiquement significatif par rapport aux témoins. Dans leurs essais effectués par administration orale de BDCM dans de l'eau potable, George et al. (2002) ont constaté que l'incidence accrue de tumeurs hépatiques observée n'était pas fonction de la dose chez les rats mâles. Ces tumeurs étaient plus nombreuses aux doses de 3,9 et de 20,6 mg/kg/j, mais une réduction substantielle tant de la prévalence (proportion d'animaux porteurs de tumeurs) que de la multiplicité (nombre de tumeurs par animal) des tumeurs du foie a été obtenue à la dose maximale de 36,3 mg/kg/j.

Un essai biologique plus récent (NTP, 2006) effectué par administration orale de BDCM dans de l'eau potable à des rats mâles et des souris femelles n'a révélé aucun signe d'activité cancérigène chez ces deux espèces, aux concentrations cibles allant jusqu'à 700 mg/L de BDCM.

La hausse significative des tumeurs du gros intestin aux doses de 50 et de 100 mg/kg/j de BDCM constitue sans doute l'un des résultats les plus intéressants de la première étude menée par gavage dans l'huile de maïs (NTP, 1987), essentiellement en raison du siège des tumeurs, qui les rend pertinentes eu égard aux données épidémiologiques sur le cancer du côlon. Cet effet n'a cependant pas été obtenu dans les deux études où la substance était administrée par voie orale dissoute dans de l'eau potable (George et al., 2002; NTP, 2006).

Même si l'étude par gavage dans l'huile de maïs comportait certaines faiblesses liées au régime posologique (NTP, 1987), les premiers indices du pouvoir cancérigène du BDCM qu'elle a révélés ont été interprétés comme étant compatibles avec d'autres signes probants de l'action mutagène du BDCM, contrairement au cas du chloroforme (Pegram et al., 1997). LeCurieux et al. (1995) ont constaté que les THM bromés produisaient des résultats positifs dans certains essais *in vitro*, à la différence du chloroforme. D'autres

chercheurs ont établi l'absence d'action génotoxique du BDCM dans des essais *in vivo* (Stocker et al., 1997). À la lumière de l'ensemble des données accumulées, le BDCM ne peut être qualifié que de « faiblement mutagène ».

Le CFPTEP (2004) s'est appuyé sur l'observation que le BDCM a causé des tumeurs intestinales chez le rat dans l'étude de gavage dans l'huile de maïs (NTP, 1987) pour calculer le potentiel cancérigène du BDCM et en dériver la CMA dans les *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* parce que cette observation concordait avec les données épidémiologiques recueillies (exposées à la section 2.2.1) sur le cancer du côlon chez l'être humain. La faiblesse de la preuve épidémiologique et l'absence de signes de cancérigénicité révélée par l'essai biologique plus réaliste réalisé par le NTP sur le BDCM en 2006 invalident le fondement quantitatif utilisé pour établir la valeur actuelle de la CMA (16 µg/L) et en commande le réexamen, processus qui serait justement en cours.

2.1.3 Acides haloacétiques

Un nombre limité d'essais biologiques à long terme sur le cancer ont été réalisés avec les acides haloacétiques (tableau A1-3, annexe 1). L'acide dichloroacétique a produit des tumeurs du foie chez les souris et les rats à des doses relativement élevées. Il semble cependant que cet acide agit davantage comme promoteur tumoral qu'initiateur de telle sorte que l'estimation du risque fondée sur un modèle sans seuil serait incorrecte (Bull et al., 2001). L'acide trichloroacétique provoque des tumeurs du foie chez la souris, mais pas chez le rat, même à des doses très élevées. L'acide trichloroacétique ne pose probablement aucun risque de cancer chez l'être humain (Bull et al., 2001).

2.2 Données épidémiologiques sur le cancer

Les études menées sur des cancers autres que ceux du côlon, du rectum et de la vessie sont résumées au tableau A2-1 (annexe 2). Bien que certaines d'entre elles aient produit des résultats indicatifs, rien ne permet de conclure que les SPD par chloration présentent un risque accru de cancer, si l'on applique les critères de constance et de force de l'association à l'ensemble de la preuve.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, 1991; CIRC, 1991; CIRC, 2004) a examiné les données épidémiologiques disponibles sur les SPD et le cancer et a résumé des études sur le cancer de la vessie, du colorectum et d'autres sites ou types de cancer (rein, cerveau, pancréas et cancers pédiatriques). Ces résumés ne présentent pas de conclusions, mais le CIRC les a utilisés pour catégoriser le potentiel cancérigène de divers SPD (hydrate de chloral, acide dichloroacétique, acide trichloroacétique et MX). En 2004, le CIRC a inscrit tous ces produits au groupe 3 des « *produits inclassables quant à leur cancérigénicité pour l'homme* », mais a placé l'acide dichloroacétique et le MX dans le groupe 2B des « *cancérigènes possibles pour l'homme* », selon les résultats des études effectuées sur l'animal. Cette décision n'a rien d'étonnant étant donné que les études épidémiologiques chez l'homme ne contenaient pas de données sur l'exposition à ces composés.

Dans le cas des cancers de la vessie, du côlon et du rectum, ce rapport se limite aux seules études épidémiologiques analytiques susceptibles d'offrir des éléments de vérification d'un lien de causalité. Les critères de sélection suivants ont donc été appliqués :

- études cas-témoins ou de cohorte permettant une classification relative des expositions et des effets sur la santé individuels;
- utilisation de données sur l'incidence plutôt que sur la mortalité;
- preuves de contrôle de la qualité (taille suffisante de l'échantillon, taux de réponse élevé et correction des facteurs de confusion).

2.2.1 Cancer du côlon

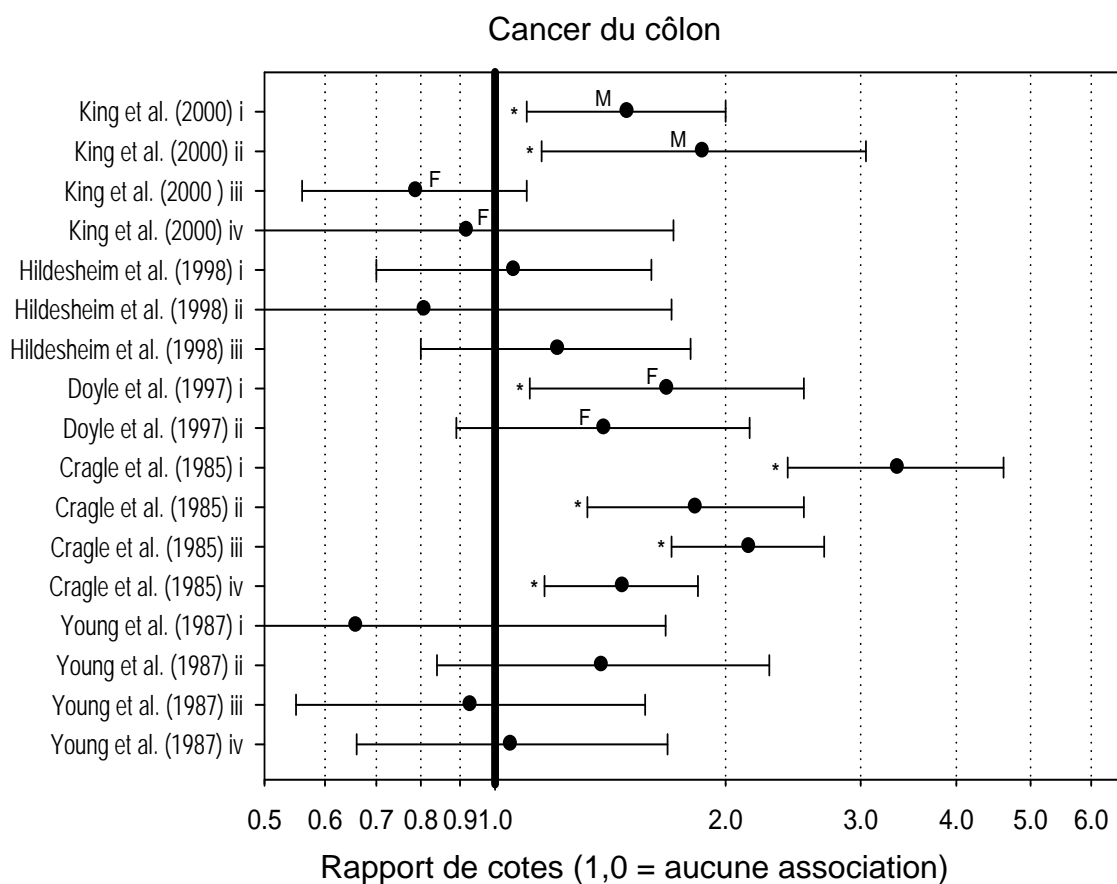
Les résultats de toutes les études épidémiologiques sur le cancer du côlon et du rectum répertoriées dans la littérature scientifique sont résumées dans le tableau A2-2 (annexe 2). Les cinq études suivantes sont évaluées de façon plus détaillée à la figure 6 : King et al. (2000b), Hildesheim et al. (1998), Doyle et al. (1997), Cragle et al. (1985) et Young et al. (1987). Il s'agit d'études cas-témoins à l'exception de Doyle et al. (1997), qui est une étude de cohorte prospective.

Ces études satisfont au critère de temporalité car il y est établi que les expositions ont précédé les effets sur la santé. La plausibilité du lien de causalité entre les SPD par chloration et le cancer du côlon est appuyée en partie par l'observation de tumeurs du gros intestin chez les rats (NTP, 1987), obtenues par gavage de BDCM dissous dans l'huile de maïs. Ces résultats n'ont cependant pas été reproduits dans deux études ultérieures d'administration par voie orale de la substance dissoute dans l'eau potable (George et al., 2002; NTP, 2006). La découverte de foyers de cryptes aberrantes (lésions précancéreuses) dans le gros intestin (analogue au côlon humain) de rats, mais pas de souris, après exposition au BDCM et au bromoforme assure une certaine plausibilité sur le plan toxicologique (DeAngelo et al., 2002; Geter et al., 2004a; Geter et al., 2004b; Geter et al., 2005).

Sur le plan épidémiologique, la constance des résultats et les données sur l'existence d'une relation dose-réponse sont limitées dans le cas du cancer du côlon chez l'être humain. King et al. (2000b) obtiennent un rapport de cotes (RC) significatif chez les hommes dans la catégorie de la plus forte exposition aux SPD de la chloration, mais pas chez les femmes. Hildesheim n'a pas établi d'association significative entre l'apparition de cancer et la catégorie des sujets les plus exposés aux SPD. Malgré le nombre élevé de cas étudiés (767) par King et al. (2000b), 43 % seulement des cas de cancer du côlon et du rectum répertoriés dans les registres de cancer ont pu être analysés. Doyle et al. (1997) constatent une association significative entre la catégorie d'exposition supérieure (14-287 µg/L de THM4) et le cancer du côlon dans la cohorte féminine étudiée; le risque relatif n'est cependant guère plus élevé que dans la catégorie d'exposition immédiatement inférieure (3-13 µg/L de THM4), un niveau d'exposition relativement faible pour les THM. Dans une étude sur seulement 200 cas, Cragle et al. (1985) ont trouvé un rapport de cotes significatif pour le risque de cancer du côlon et l'exposition aux SPD par chloration dans le groupe le plus âgé (60 ans et plus), les valeurs RC étant plus élevées chez les sujets exposés pendant plus de 15 ans que chez ceux exposés pendant moins de

15 ans. Young et al. (1987) n'ont cependant pas trouvé de preuves qu'une exposition aux THM4 constituait un facteur de risque accru de cancer du côlon.

Dans l'ensemble, les résultats des études épidémiologiques sur le cancer du côlon et l'exposition aux SPD par chloration présentent peu de constance et le lien entre ces deux variables est faible dans les études évoquant une telle association.



Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
King et al. (2000b) i	Hommes : eau de surface chlorée et eaux souterraines	1,49 (1,10–2,00)*
King et al. (2000b) ii	Hommes : ≥ 75 $\mu\text{g/L}$ et 0–24 $\mu\text{g/L}$ de THM4	1,87 (1,15–3,05)*
King et al. (2000b) iii	Femmes : eau de surface chlorée et eaux souterraines	0,79 (0,56–1,10)
King et al. (2000b) iv	Femmes : ≥ 75 $\mu\text{g/L}$ et 0–24 $\mu\text{g/L}$ de THM4	0,92 (0,49–1,71)
Hildesheim et al. (1998) i	Groupe ≥ 46 $\mu\text{g/L}$ et groupe $< 0,7$ $\mu\text{g/L}$ de THM4	1,06 (0,7–1,6)
Hildesheim et al. (1998) ii	Groupe ≥ 60 ans – eau de surface chlorée et groupe non exposé	0,81 (0,4–1,7)
Hildesheim et al. (1998) iii	Groupe 40–59 ans – eau de surface chlorée et groupe non exposé	1,21 (0,8–1,8)
Doyle et al. (1997) i	Cohorte féminine : 14–287 $\mu\text{g/L}$ de THM4 et $<$ limite de détection	1,68 (1,11–2,53)*
Doyle et al. (1997) ii	Cohorte féminine : 3–13 $\mu\text{g/L}$ de THM4 et $<$ limite de détection	1,39 (0,89–2,15)
Cragle et al. (1985) i	Groupe > 80 ans et > 15 ans d'exposition - eau chlorée	3,36 (2,41–4,61)*
Cragle et al. (1985) ii	Groupe > 80 ans et < 15 ans d'exposition - eau chlorée	1,83 (1,32–2,53)*
Cragle et al. (1985) iii	Groupe > 70 ans et > 15 ans d'exposition - eau chlorée	2,15 (1,70–2,69)*
Cragle et al. (1985) iv	Groupe > 70 ans et < 15 ans d'exposition - eau chlorée	1,47 (1,16–1,84)*
Young et al. (1987) i	Groupes > 40 $\mu\text{g/L}$ et < 10 $\mu\text{g/L}$ de THM4 @ 1981 (témoins avec cancer)	0,66 (0,26–1,67)
Young et al. (1987) ii	Groupes 10–40 $\mu\text{g/L}$ et < 10 $\mu\text{g/L}$ de THM4 @ 1981 (témoins avec cancer)	1,38 (0,84–2,28)
Young et al. (1987) iii	Dose cumulative à vie de THM4 > 300 mg et < 100 mg (témoins avec cancer)	0,93 (0,55–1,57)
Young et al. (1987) iv	Dose cumulative à vie de THM4 100–300 mg et < 100 mg (témoins avec cancer)	1,05 (0,66–1,68)

Figure 6 Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur le cancer du côlon et l'exposition aux SPD par chloration

2.2.2 Cancer du rectum

Les résultats de toutes les études épidémiologiques sur le cancer du côlon et du rectum répertoriées dans la littérature scientifique sont résumés au tableau A2-2 (annexe 2). Les quatre études suivantes sont évaluées de façon plus détaillée à la figure 7 : Bove et al. (2007a); King et al. (2000b); Hildesheim et al. (1998) et Doyle et al. (1997). Il s'agit d'études cas-témoins, à l'exception de Doyle et al. (1997), qui est une étude de cohorte prospective.

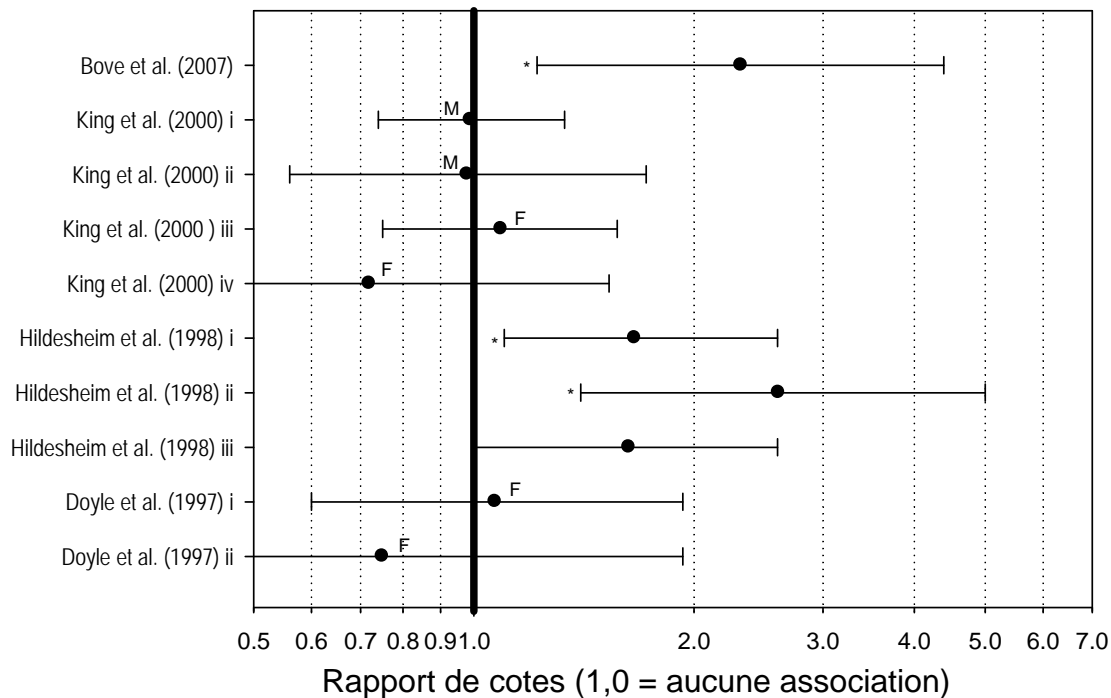
Ces études satisfont au critère de temporalité car il y est établi que les expositions ont précédé les effets sur la santé. La découverte de foyers de cryptes aberrantes (lésions précancéreuses) dans le segment rectal du gros intestin (analogue au côlon humain) de rats, mais pas de souris, après exposition au BDCM et au bromoforme assure une certaine plausibilité sur le plan toxicologique (DeAngelo et al., 2002; Geter et al., 2004a).

Les résultats indiquant une association entre les SPD par chloration et le cancer du rectum présentent une constance limitée. Bove et al. (2007) ont trouvé un RC significativement élevé pour le cancer du rectum et l'exposition au bromoforme dans une étude sur seulement 128 cas. Les concentrations dans ce groupe d'exposition présentent une fourchette étendue pour un THM qui se retrouve habituellement en très faible proportion, le cas échéant, dans la plupart des sources d'eau de surface. Comme le bromoforme peut constituer un artefact dans la surveillance des THM, il faudrait valider les valeurs élevées obtenues. Ce résultat demeure cependant peu concluant à la lumière des autres études de portée plus grande analysées. King et al. (2000b) n'ont trouvé aucune association entre le cancer rectal et les SPD par chloration chez les hommes ou les femmes étudiés. Les preuves d'une telle association sont faibles dans l'étude de Hildesheim et al. (1998). Et Doyle et al. (1997), tout comme King et al. (2000b), ne relèvent aucun fondement à l'existence d'une association causale entre l'exposition aux SPD par chloration et le cancer du rectum dans leur étude d'une cohorte féminine.

Hildesheim et al. (1998) observent un risque excédentaire de cancer rectal en fonction de la durée de l'exposition à l'eau traitée au chlore et de leur estimation de l'exposition à long terme aux THM, l'association étant plus forte dans le premier cas. Il y a corrélation positive entre l'évaluation de la taille de la population urbaine et l'exposition aux THM, mais corrélation négative entre cette variable démographique et le risque de cancer rectal.

Dans l'ensemble, les résultats des études épidémiologiques sur le cancer du rectum et l'exposition aux SPD par chloration présentent peu de constance et le lien entre ces deux variables est faible dans les études évoquant une association significative.

Cancer du rectum



Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Bove et al. (2007)	1,69–15,43 µg/j de bromoforme et <0,64 µg/j	2,32 (1,22–4,39)*
King et al. (2000b) i	Hommes : eau de surface chlorée et eaux souterraines	0,99 (0,74–1,33)
King et al. (2000b) iii	Hommes : ≥75 µg/L et 0–24 µg/L de THM4	0,98 (0,56–1,72)
King et al. (2000b) ii	Femmes : eau de surface chlorée et eaux souterraines	1,09 (0,75–1,57)
King et al. (2000b) iv	Femmes : ≥75 µg/L et 0–24 µg/L de THM4	0,72 (0,34–1,53)
Hildesheim et al. (1998) i	Groupe ≥46 µg/L et groupe < 0,7 µg/L de THM4	1,66 (1,1–2,6)*
Hildesheim et al. (1998) ii	Groupe ≥60 ans - eau de surface chlorée et groupe non exposé	2,61 (1,4–5,0)*
Hildesheim et al. (1998) iii	Groupe 40–59 ans - eau de surface chlorée et groupe non exposé	1,63 (1,0–2,6)*
Doyle et al. (1997) i	Cohorte féminine : 14–287 µg/L de THM4 et <limite de détection	1,07 (0,60–1,93)
Doyle et al. (1997) ii	Cohorte féminine : 3–13 µg/L de THM4 et <limite de détection	0,75 (0,39–1,93)

Figure 7 Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur le cancer du rectum et l'exposition aux SPD par chloration

2.2.3 Cancer de la vessie.

Le tableau A2-3 (annexe 2) présente le résumé de 33 études épidémiologiques qui fournissent une certaine mesure du risque de cancer de la vessie et d'une étude (Ranmuthugala et al., 2003) évaluant un marqueur précoce potentiel de ce type de cancer. Les douze études (dix études cas-témoins et deux études de cohorte) qui satisfont aux critères de qualité énoncés pour pouvoir établir un lien de causalité par induction sont résumées à la figure 8.

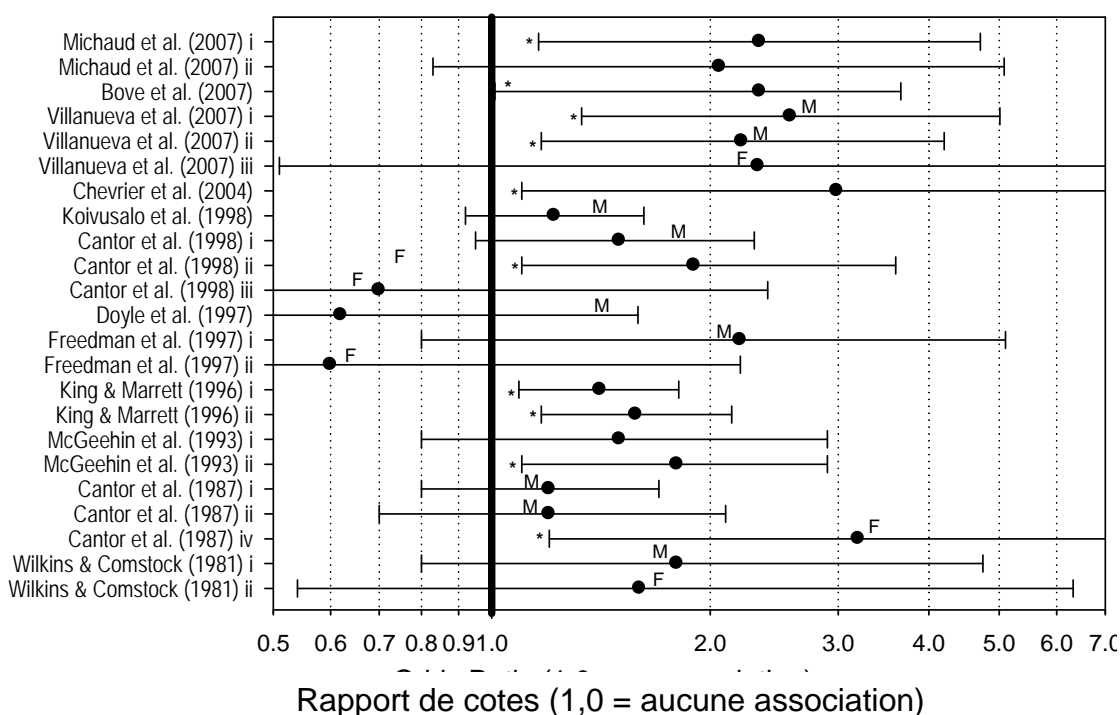
Parmi les études de moindre qualité pouvant fournir des données indicatives et/ou permettre de formuler des hypothèses, mentionnons une étude cas nouveaux-témoins (Vena et al., 1993), qui comparait la consommation d'eau du robinet à celle d'autres types de liquides, sans toutefois tenir compte de la présence des sous-produits de désinfection. On compte huit autres études cas-témoins, basées sur les décès par cancer, qui portent entre autres sur le cancer de la vessie (Chang et al., 2007; Zierler et al.; 1988; Young et al., 1983; Kanarek et Young, 1982; Gottlieb et Carr, 1982; Young et al., 1981; Brenniman et al., 1980 et Alavanja et al., 1978). Dix autres études transversales ou agrégées (écologiques) portent également sur le cancer de la vessie (Vinceti et al., 2004; Yang et al., 1998; Koivusalo et al., 1997; Koivusalo et al., 1994; Suarez-Varela et al., 1994; Flaten, 1992; Zierler et al., 1986; Isacson et al., 1983; Bean et al., 1982; Carlo et Mettlin, 1980; Cantor et al., 1978 et Kuzma et al., 1977).

Étant donné le grand nombre d'études, dont plusieurs de qualité supérieure, partiellement en mesure de produire des preuves de causalité sur le cancer de la vessie, la discussion portera sur les 12 études résumées à la figure 8. Celles-ci satisfont toutes au critère de temporalité.

En ce qui concerne la constance, on observe une association positive entre les mesures indiquant une exposition aux SPD chlorés et le cancer de la vessie, sauf pour les groupes de femmes étudiées par Cantor et al. (1998), Doyle et al. (1997) et Freedman et al. (1997). Sept études fournissent des indicateurs positifs et statistiquement significatifs (Michaud et al., 2007; Bove et al., 2007; Villanueva et al., 2007; Chevrier et al., 2004; Cantor et al., 1998; King et Marrett, 1996 et McGeehin et al., 1993).

Cinq études démontrent l'existence d'une relation dose-réponse claire (Villanueva et al., 2007; Chevrier et al., 2004; Cantor et al., 1998; King et Marrett, 1996 et McGeehin et al., 1993). Quatre études fournissent également des preuves d'une relation durée-réponse constante (Cantor et al., 1998; Koivusalo et al., 1998; King et Marrett, 1996 et McGeehin et al., 1993).

Cancer de la vessie



Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Michaud et al. (2007) i	Les deux sexes : 26–49 µg/L de THM4 et ≤8 µg/L	2,34 (1,16–4,71)*
Michaud et al. (2007) ii	Les deux sexes : >49 µg/L de THM4 et ≤8 µg/L	2,06 (0,83–5,08)
Bove et al. (2007)	Les deux sexes : 74–352 µg/L de THM4 et 0–38 µg/L	2,34 (1,01–3,66)*
Villanueva et al. (2007) i	Hommes : >25-30 ans – eau de surface chlorée ^a	2,58 (1,33–5,01)*
Villanueva et al. (2007) ii	Hommes : >30 ans - eau de surface chlorée ^a	2,21 (1,17–4,20)*
Villanueva et al. (2007) iii	Femmes : >30 ans - eau de surface chlorée ^a	2,33 (0,51–10,55)
Chevrier et al. (2004)	Les deux sexes : >50 µg/L de THM4 et <1 µg/L (teneurs de THM4 estimées seulement)	2,99 (1,1–8,5)*
Koivusalo et al. (1998)	Les deux sexes : >30 ans – eau chlorée avec potentiel mutagène ^b	1,22 (0,92–1,62)
Cantor et al. (1998) i	Hommes : 40-59 ans – eau de surface chlorée ^c	1,5 (0,95–2,3)
Cantor et al. (1998) ii	Hommes : ≥60 ans – eau de surface chlorée ^c	1,9 (1,1–3,6)*
Cantor et al. (1998) iii	Femmes : ≥60 ans – eau de surface chlorée ^c	0,7 (0,2–2,4)
Doyle et al. (1997)	Cohorte féminine : 14–287 µg/L de THM4 et <limite de détection	0,62 (0,25–1,59)
Freedman et al. (1997) i	Hommes : >40 ans – eau (désinfectée) de réseau municipal ^d	2,2 (0,8–5,1)
Freedman et al. (1997) ii	Femmes : >40 ans - eau (désinfectée) de réseau municipal ^d	0,6 (0,2–2,2)
King et Marrett (1996) i	Les deux sexes : >35 ans - eau de surface chlorée ^a	1,41 (1,09–1,81)*
King et Marrett (1996) ii	Les deux sexes : >35 ans et ≥ 25 µg/L de THM4 – eau de surface ^a	1,58 (1,17–2,14)*
McGeehin et al. (1993) i	Les deux sexes : 21–30 ans – tout type d'eau chlorée ^a	1,5 (0,8–2,9)
McGeehin et al. (1993) ii	Les deux sexes : >30 ans - eau chlorée ^a	1,8 (1,1–2,9)*
Cantor et al. (1987) i	Hommes : 40-59 ans – eau de surface chlorée ^e	1,2 (0,8–1,7)
Cantor et al. (1987) ii	Hommes : ≥60 ans – eau de surface chlorée ^e	1,2 (0,7–2,1)
Cantor et al. (1987) iv	Femmes : ≥60 ans – eau de surface chlorée ^e	3,2 (1,2–8,7)*
Wilkins et Comstock (1981) i	Hommes : eau (désinfectée) de réseau municipal ^f	1,80 (0,80–4,75)
Wilkins et Comstock (1981) ii	Femmes : eau (désinfectée) de réseau municipal ^f	1,60 (0,54–6,32)

* Statistiquement significatif ^a comparé à l'eau non chlorée ^b comparé à l'eau sans potentiel mutagène

^c Comparé à l'eau non chlorée ou à l'eau souterraine chlorée ^d comparé à l'eau de source non municipale présumée non chlorée ^e comparé à l'eau non chlorée ou l'eau souterraine chlorée, pour une consommation supérieure à la médiane

^f Comparé aux usagers d'eau de puits profond

Figure 8 Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur le cancer de la vessie et l'exposition aux SPF par chloration

Morris et al. (1992) ont effectué une méta-analyse pour évaluer les résultats de dix études, dont sept portant entre autres sur le cancer de la vessie (Cantor et al., 1987; Zierler et al., 1988; Wilkins et Comstock, 1981; Gottlieb et al., 1982; Young et al., 1981; Brenniman et al., 1980 et Alavanja et al., 1978). Ils cherchaient à produire une estimation du risque plus solide en combinant les résultats. Les chercheurs ont estimé le risque relatif combiné à 1,21 (IC à 95 % = 1,09-1,34). La technique de la méta-analyse permet une meilleure interprétation des estimations du risque calculées par les études constantes de qualité supérieure comme les essais cliniques comparatifs à double insu.

Egger et al. (1997) trouvent discutable de combiner les résultats d'études d'observation de nature et de qualité extrêmement variables dans une méta-analyse. Dans leur examen des travaux de Morris et al. (1992), Poole et Greenland (1999) relèvent d'importantes incohérences entre les études combinées et infirment la validité des calculs du risque relatif combiné. Plus récemment, Villanueva et al. (2003) ont réalisé une méta-analyse de huit études (Cantor et al., 1998; Koivusalo et al., 1998; Doyle et al., 1997; King et Merritt, 1996; McGeehin et al., 1993; Vena et al., 1993; Cantor et al., 1987 et Williams et Comstock, 1981). Cette analyse fait état d'un risque combiné de cancer de la vessie de 1,4 (IC à 95 % = 1,1-1,9) chez l'homme et de 1,2 (IC à 95 % = 0,7-1,8) chez la femme. Villanueva et al. (2004) ont également réalisé une méta-analyse de six études cas-témoins (King et Merritt, 1996; Koivusalo et al., 1998; Cantor et al., 1998; Cordier et al., 1993; Lynch et al., 1989 et une étude inédite de Porru effectuée en 2003). Ils ont établi le risque de cancer de la vessie à 1,24 (IC à 95 % = 1,09-1,41) pour les hommes exposés à plus de 1 µg/L; cependant, le risque pour ce type de cancer s'établit à 0,95 (IC à 95 % = 0,76-1,20) chez les femmes. Chez les hommes, le risque a tendance à croître aux niveaux d'exposition aux THM plus élevés, le RC étant de 1,44 (IC à 95 % = 1,20-1,73) pour les expositions supérieures à 50 µg/L ou aux expositions de plus longue durée, le RC étant de 1,62 (IC à 95 % = 1,21-2,16) dans le groupe d'exposition de 30 à 40 années à l'eau potable chlorée. Les auteurs de ces méta-analyses n'ont pas cité la critique des travaux de Morris et al. (1992) par Poole et Greenland concernant l'application de cette technique à un ensemble hétérogène d'études.

Globalement, les études portant sur le lien entre le cancer de la vessie et certaines mesures de l'exposition aux SPD chlorés relèvent, avec une constance raisonnable, l'existence d'une association positive significative pour différents scénarios d'exposition des populations, le RC se situant généralement dans la fourchette de 1,5-2,0. Dans le domaine des études épidémiologiques, on ne trouve pas d'indicateur puissant d'une telle association, mais la constance apparente de leurs résultats doit être prise en compte.

En raison de l'importante population exposée au chlore dans l'eau potable désinfectée, la hausse relativement faible des risques estimés peut se traduire par un enjeu majeur de santé publique. Sur la base de certaines des études susmentionnées (Cantor et al., 1987; Cantor et al., 1998; Freedman et al., 1997; King et Marrett, 1996 et McGeehin et al., 1993), l'EPA estime que la fraction étiologique du risque (FER) pour le cancer de la vessie se situerait entre 2 et 17 % (Odom et al., 1999).

Au Canada, on comptait 6 370 nouveaux cas de cancer de la vessie en 2004 (4 748 hommes et 1 622 femmes), ce qui porte à croire qu'une FER de 2 à 17 % pourrait représenter de 120 à 1 100 nouveaux cas de cancer de la vessie par année attribuables à

l'exposition aux SPD par chloration. Compte tenu des taux de survie actuels au Canada pour ce type de cancer, le nombre de décès pourrait s'établir à de 30 à 240 par an. L'EPA (USEPA, 1998a) souligne cependant que, malgré le niveau de confiance qu'elle accorde à ces données, elle ne peut exclure la possibilité que le nombre réel de cas soit égal à zéro étant donné que le lien de causalité entre le cancer de la vessie et l'exposition à ces produits n'a pas encore été démontré. De toute évidence, on ne peut rejeter du revers de la main les conséquences possibles pour la santé publique de l'existence d'un risque de cancer de la vessie associé aux SPD par chloration.

Malgré la constance générale que présentent les études épidémiologiques sur le cancer de la vessie, il existe un certain nombre d'anomalies qui doivent être prises en compte avoir de pouvoir établir un lien de causalité formel. Il s'agit notamment des aspects suivants :

1. Manque de données probantes sur l'existence de marqueurs précoces du cancer de la vessie;
2. Discordances concernant l'interaction avec le tabac;
3. Discordances concernant le risque comparatif entre les sexes;
4. Discordances concernant la consommation totale d'eau et le risque de cancer de la vessie;
5. Nombre restreint d'études portant sur de grands centres urbains exempts de SPD par chloration;
6. Absence d'un agent toxicologique plausible au sein des SPD connus.

Données probantes sur l'existence de marqueurs précoces du cancer de la vessie.

Ranmuthugala et al. (2003) ont réalisé une étude prospective sur une cohorte de 348 volontaires de sexe masculin (âgés de 30 à 65 ans) qui visait à déceler la présence de micronoyaux indicateurs de lésions chromosomiques dans des cellules épithéliales exfoliées de la vessie. Les deux tiers environ des 228 participants ayant fourni des échantillons analysables avaient été exposés à des teneurs de THM4 dans l'eau potable allant de 38 à 157 µg/L comparativement à un tiers n'ayant consommé que de l'eau non chlorée. Aucune différence n'a été observée dans la présence de micronoyaux entre les deux groupes d'exposition. Villanueva et al. (2007) ont fait état d'une association entre la présence de micronoyaux et une exposition aux THM supérieure à la médiane (26 µg/L) comparativement au groupe exposé à des teneurs inférieures à la médiane chez 44 témoins ayant fourni de l'information sur leur exposition aux THM. Le sous-échantillon était cependant trop restreint pour établir une différence statistiquement significative.

Discordances concernant l'interaction avec le tabac. Comme le tabagisme constitue un facteur de risque pour le cancer de la vessie, les chercheurs en épidémiologie doivent tenir compte de cette variable lorsqu'ils étudient l'exposition aux SPD issus de la chloration. Cantor et al. (1987), Freedman et al. (1997), McGeehin et al. (1993), Cantor et al. (1998) et Villanueva et al. (2007) ont tous constaté que l'exposition aux SPD issus de la chloration entraîne un risque accru de cancer chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs. King et Marrett (1996) et Koivusalo et al. (1998) ont observé l'effet contraire : le risque de cancer de la vessie chez les fumeurs exposés aux SPD par chloration était moindre que chez les non-fumeurs. Comme on peut s'y attendre, les études révèlent plus fréquemment un risque excédentaire chez les fumeurs, mais les travaux de King et Marrett (1996) se démarquent par leur qualité méthodologique et la

constance de leurs résultats. Ce dernier résultat concernant le statut de fumeur se démarque en partie de la constance et de la plausibilité générales des résultats. L'association entre les deux variables de cette étude discordante n'est cependant pas élevée et insignifiante statistiquement, de surcroît.

Discordances concernant le risque de cancer de la vessie selon le sexe. L'incidence du cancer de la vessie est nettement plus élevée chez les hommes (trois fois plus environ au Canada). Cantor et al. (1998), Freedman et al. (1997) et Villanueva et al. (2004) constatent tous que le risque de ce cancer associé aux SPD est nettement plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Par contre, Cantor et al. (1987) relèvent le contraire et Wilkins et Comstock (1981) ainsi que Villanueva et al. (2007) observent un risque comparable pour ce type de cancer. Dans la cohorte uniquement composée de femmes qu'ils ont étudiée, Doyle et al. (1997) ne relèvent aucun signe de risque excédentaire de cancer de la vessie associé aux SPD de la chloration (RC = 0,62, IC = 0,25–1,69) contrairement à la constance générale des résultats observés chez les hommes ou les deux sexes. La discordance s'explique peut-être en partie par le nombre inférieur de cas féminins de cancer de la vessie dans toutes les études mixtes.

Consommation de liquides et risque de cancer de la vessie. Michaud et al. (1999) constatent qu'une plus forte consommation de liquides réduit le risque de cancer de la vessie dans une étude de suivi de la cohorte prospective des professionnels de la santé (47 909 participants). Durant la décennie de suivi, les chercheurs ont observé 252 nouveaux cas de cancer de la vessie. La consommation d'eau contribue à réduire le risque (RR = 0,49, IC = 0,28–0,86). En Espagne, Michaud et al. (2007) constatent également que le risque de cancer de la vessie est moindre dans le groupe qui boit plus d'eau (RC = 0,47, IC % = 0,33–0,66). L'association inverse entre cancer de la vessie et consommation d'eau est une tendance qui se maintient pour tous les niveaux d'exposition aux THM. Ces résultats divergent de ceux obtenus par Villanueva et al. (2006), dans une méta-analyse regroupant six études cas-témoins (Cordier et al., 1993; Cantor et al., 1998; Koivusalo et al., 1998; King et Marrett, 1996; Lynch et al., 1989 et Hung et al., 2005), qui produit un risque accru de cancer de la vessie en fonction de la consommation d'eau du robinet (RC = 1,46, IC = 1,20-1,78).

Nombre restreint d'études portant sur de grands centres urbains ne produisant pas de SPD par chloration. Il faut obtenir des résultats comparables pour une gamme suffisamment étendue d'expositions et de populations afin d'être en mesure de juger de la constance des résultats en vue d'établir la causalité. On peut ainsi réduire la probabilité que les associations observées soient causées par un facteur commun, dont les études n'ont pas tenu compte. Le fait que l'on compare des expositions aux SPD présumées faibles à des expositions plus élevées (p. ex., la comparaison de teneurs en THM faibles et élevées, d'eaux chlorées et non chlorées, d'eau de source municipale désinfectées et non désinfectée) constitue un aspect troublant des études sur le cancer de la vessie.

Dans les pays les plus développés, il est vrai que ce sont dans les collectivités rurales ou les fermes privées, qui utilisent couramment de l'eau non chlorée, que les différences précédentes pourront le plus s'observer. À l'exception de Chevrier et al. (2004), les études ne comportent généralement pas de vastes zones urbaines recourant à d'autres méthodes que la chloration. Les teneurs en THM peuvent également différer en raison de paramètres de qualité de l'eau (comme le carbone organique total présent dans l'eau

brute), mais il est probable qu'une proportion importante des groupes faiblement exposés aux THM provient de petites collectivités ou de résidences privées qui ne pratiquent pas la chloration. L'étude Chevrier et al. (2004) constitue une exception intéressante à cet égard, mais elle présente cependant des limites. Il s'agit d'une étude cas-témoins à effectif plutôt restreint (281 cas de cancer de la vessie), qui inclut des collectivités françaises utilisant l'ozonation afin de pouvoir regrouper des localités caractérisées par une faible production probable de SPD; les expositions aux THM4 ont été estimées à l'aide d'une matrice fondée sur des opinions d'expert qui attribue une teneur en THM4 en fonction de la nature de la source d'eau (souterraine ou de surface), du moment de la chloration par rapport à la filtration (avant ou après) et de la période de traitement de l'eau (1948-1966, 1967-1976 et 1977-1986). Les teneurs en THM4 calculées selon cette matrice présentaient des anomalies apparentes, telles qu'une teneur en THM4 de 27,4 µg/L attribuée par la matrice à des eaux de surface n'ayant subi aucune chloration avant ou après leur filtration, sans explication de l'origine de ces THM4.

Cet état de fait soulève la question des différences confusionnelles susceptibles de contribuer au cancer de la vessie qu'il s'avère cependant impossible de corriger adéquatement dans le traitement mathématique des données effectué pour tenir compte des facteurs de confusion (comme l'âge, le statut de fumeur, etc.). Les études épidémiologiques sur le cancer de la vessie n'ont pas tiré avantage des scénarios d'exposition à des teneurs de THM systématiquement très élevées sur des périodes prolongées (p. ex., le cas de Winnipeg) ou des collectivités aux caractéristiques démographiques semblables qui présenteraient des écarts plus marqués entre les teneurs de THM (comme la ville d'Edmonton, qui utilise la chloramine depuis les années 1930, et la ville de Calgary, qui emploie un procédé au chlore libre). En outre, aucune étude importante sur le cancer de la vessie n'a été menée dans les grands centres urbains qui n'utilisent aucun procédé chloré (comme c'est le cas de villes allemandes comme Berlin, qui s'approvisionne auprès d'une source souterraine ou de zones urbaines des Pays-Bas, qui sont dotées de réseaux de filtration naturelle à travers le sol ou la rive) ou en font un usage minimal combiné à une autre méthode de désinfection primaire comme l'ozonation. Des agglomérations pourraient être étudiées en France, par exemple, dans le cadre de travaux à grande échelle – mieux étayés que ceux de Chevrier et al. (2004) – utilisant les teneurs réelles de THM4.

Les chercheurs Cantor et al. (1998), auteurs de l'une des principales études indiquant une association significative entre le risque de cancer de la vessie et l'exposition à l'eau potable chlorée, n'ont signalé aucune association entre le risque de cancer de la vessie et la taille de la population à vie moyenne du grand centre ou de la ville de résidence. Il faut cependant noter qu'ils n'ont présenté aucune donnée ni explication à ce sujet. King et Marrett (1996), responsables de l'autre étude de qualité supérieure indiquant une association significative entre le risque de cancer de la vessie et les SPD chlorés, ont évalué leurs données pour déterminer si les profils de réponse des témoins différaient entre les zones urbaines et rurales et ont conclu que cela n'engendrait pas de biais. Cependant, contrairement à Cantor et al. (1998), les chercheurs n'ont pas évalué l'association possible entre le cancer et la taille de la population exposée à vie. King et Marrett (1996) notent cependant ce qui suit : « Même si les effets de plusieurs facteurs ont été corrigés aux fins de l'analyse, il est toujours possible que d'autres facteurs introduisent un biais de confusion dans les résultats. Nous pensons tout particulièrement

aux facteurs de risque du cancer de la vessie susceptibles d'être plus fréquents dans les zones urbaines s'approvisionnant en eaux de surface chlorées. » [traduction libre]

Absence d'un agent toxicologique plausible au sein des SPD connus. Même si toutes les discordances susmentionnées méritent d'être soulignées, l'aspect de loin le plus préoccupant demeure, du moins lorsqu'il s'agit de fonder la gestion des risques de cancer de la vessie sur des éléments probants, l'absence d'agent plausible qui expliquerait le risque excédentaire de cancer de la vessie observé en association avec l'exposition aux SPD par chloration. Aucun des THM ni aucun autre SPD actuellement connu ne combine le pouvoir de causer des tumeurs de la vessie, une puissance adéquate et une concentration suffisante pour que les estimations de cancer de la vessie puissent concorder avec les prévisions épidémiologiques. Par exemple, la limite supérieure à 95 % de prédiction des cas de cancer (tous types confondus) pour le chloroforme et le bromodichlorométhane à leurs CMA respectives (100 µg/L et 16 µg/L) serait de zéro (le chloroforme étant un cancérigène à seuil) et à moins de 5 cas par année (330 cas sur 70 ans) respectivement. Or, l'estimation du nombre de cas se fonde sur l'estimation de puissance la plus forte du BDCM et tient pour acquis que la population au complet du Canada est exposée à la CMA de la substance toute la vie durant. Il faut rapprocher la limite supérieure de l'estimation toxicologique (cinq cas par an, tous types de cancer confondus) de l'estimation épidémiologique de la FER (120 à 1 100 nouveaux cas de cancer de la vessie par an au Canada). Il est plus probable que le nombre prévu de cas de cancer de la vessie découlant d'une exposition au BDCM soit nul parce que cette substance n'est que légèrement génotoxique et que rien n'indique qu'elle est susceptible de causer le cancer de la vessie chez l'être humain.

Bull et al. (2001) ont bien résumé le dilemme qu'engendrent les discordances entre les données et les risques prédits en résultant dans les termes suivants :

« Le fait que rien ne prouve qu'une baisse des concentrations de THM et d'AHA dans l'eau potable réduira le risque de cancer de la vessie est éminemment préoccupant. Nous ne disposons d'aucune donnée indiquant que l'un ou l'autre de ces composés peut contribuer au cancer de la vessie, par quelque mécanisme que ce soit. En s'intéressant davantage à l'agent en cause dans ce type de cancer, il serait possible de savoir si la désinfection de l'eau potable engendre inévitablement des risques inacceptables ou si une réduction rationnelle de ceux-ci s'avère possible. » [traduction libre]

Si les études épidémiologiques utilisent les THM comme paramètre de l'exposition, c'est parce que l'on dispose de données de surveillance sur ces substances et non en raison de l'existence de données toxicologiques suggérant que l'un ou l'autre des THM serait l'agent en cause dans le cancer de la vessie ou tout autre cancer que prédisent ces études. Il s'agit d'un aspect problématique parce que rien ne permet de supposer que la modification des pratiques de désinfection en vue de réduire l'exposition aux THM fera obligatoirement diminuer la concentration de tout autre agent susceptible d'être en cause dans le cancer de la vessie, et pour lequel les THM ont servi de variable substitutive.

Toute l'attention accordée aux voies d'exposition dans l'eau du robinet autre que l'ingestion, comme la douche, le bain et la natation, fournit un exemple typique du problème engendré par la nature substitutive établie des THM. Ces autres voies d'exposition contribuent de manière importante à l'exposition totale aux THM à laquelle

les populations sont probablement soumises, mais rien ne porte à croire que cette contribution additionnelle à l'exposition par une voie autre que l'ingestion caractérise une autre substance qui ne possède pas obligatoirement les mêmes propriétés physicochimiques (volatilité et solubilité dans l'eau). Par exemple, si l'agent causal véritable (à supposer qu'il en existe un) est essentiellement non volatil et/ou relativement incapable de traverser la barrière cutanée, alors les prévisions d'absorption par inhalation et par la peau n'ont aucune valeur dans le calcul de l'exposition aux THM.

3. SOUS-PRODUITS DE LA DÉSINFECTION PAR CHLORATION ET EFFETS NOCIFS SUR LA REPRODUCTION

3.1 Données toxicologiques des effets nocifs sur la reproduction

Les SPD par chloration en général et les THM en particulier ont fait l'objet d'une grande variété d'études toxicologiques sur les troubles de la reproduction. Le présent chapitre propose un aperçu des principales études sur l'animal portant sur les THM et les AHA.

3.1.1 Chloroforme

Les résultats des études pertinentes effectuées sur le chloroforme sont résumés au tableau A3-1 (annexe 3), pour la voie orale ou intra-péritonéale (injection) et au tableau A3-2 (annexe 3) pour l'inhalation. Même si le mode de présentation des données peut varier, l'observation d'une réduction du poids ou de la survie des fœtus constitue un résultat commun aux doses élevées d'exposition au chloroforme. Les fortes doses couramment utilisées soulèvent la possibilité que la toxicité maternelle entre en jeu dans certains cas. On ne dispose que de données limitées sur les effets tératogènes du chloroforme et il apparaît difficile d'invoquer l'un ou l'autre des éléments probants en main pour justifier la possibilité que les teneurs de chloroforme dans l'eau potable puissent occasionner des anomalies congénitales chez l'être humain. Même si certaines données peuvent apporter un fondement toxicologique aux troubles de la reproduction observés dans les études épidémiologiques (p. ex., les résorptions fœtales obtenues expérimentalement pourraient être considérées comme des observations appuyant l'hypothèse d'avortements spontanés provoqués par le chloroforme), le niveau de la preuve est au mieux modéré et généralement faible.

L'examen des tableaux 10 et 11 révèle clairement que les données sur le chloroforme ne fournissent aucune indication de toxicité génésique, peu importe le niveau plausible d'exposition dans l'eau potable envisagé. Deux études seulement indiquent que la DSENO ou la DMENO du chloroforme se situent à moins de 1 % de la DL₅₀ ou de la CL₅₀. Il s'agit des travaux de Topham et al. (1981), dans lesquels aucun effet sur la qualité séminale n'a été observé pour l'ensemble des doses d'essai (la plus forte dose étant inférieure à 0,024 % de la DL₅₀), et de Schwetz et al. (1974), qui relèvent un effet fœtotoxique et un effet tératogène modéré pour une dose équivalant à 0,3 % de la CL₅₀ dans une expérience d'exposition au chloroforme par inhalation. Le fait que les études publiées ne démontrent aucun effet ou font état d'une DMENO à des doses jusqu'à 100 fois la dose létale explique que la courbe dose-réponse passe abruptement de l'effet minimal à la létalité pour les agents mis à l'essai. En outre, les doses d'essai sont systématiquement élevées comparativement aux doses auxquelles l'être humain est susceptible d'être exposé dans l'eau potable.

3.1.2 Bromodichlorométhane

Les études sur le BDCM sont résumées au tableau A3-3 (annexe 3). L'idée générale qui s'en dégage ressemble à celle associée au chloroforme (Christian et al., 2001, 2002). Bielmeier et al. (2001, 2004, 2007) et Chen et al. (2003, 2004) ont envisagé la possibilité qu'un mécanisme lié à la fonction endocrine du placenta explique la perte fœtale. Chen et al. (2003) ont constaté que le niveau d'effet le plus faible mesuré dans une culture *in vitro*

de trophoblastes placentaires humains apparaissait à une concentration 35 fois plus élevée que la concentration maximale de BDCM décelée dans le sang humain après une douche. La piste de recherche mérite d'être explorée, cependant malgré le précédent constat, il convient de remarquer que les doses étaient extrêmement élevées et que l'étude la plus récente (Bielmeier et al., 2007) a révélé que, contrairement à l'hypothèse d'essai, le BDCM faisait doubler la sécrétion de progestérone par rapport aux témoins dans une expérience *in vitro* sur corps jaune prélevé sur des animaux exposés *in vivo* à 100 mg/kg/j (11 % de la DL₅₀) de BDCM. À cause du résultat obtenu, le protocole expérimental *ex vivo* utilisé a été jugé invalide.

3.1.3 Acides haloacétiques

Les résultats de la recherche toxicologique sur certains acides haloacétiques (acides dichloracétique, trichloracétique, bromacétique et dibromoacétique) sont résumés au tableau A3-4 (annexe 3). La recherche sur les autres acides haloacétiques s'est essentiellement intéressée aux effets sur le sperme et n'est pas résumée dans le présent document, parce qu'elle ne se rapporte pas directement aux travaux épidémiologiques examinés à la section 3.2. Les effets exposés au tableau A3-4 se produisent généralement à des doses très élevées, qui provoquent souvent une toxicité maternelle importante et flagrante. Il est très peu probable que les acides haloacétiques étudiés jouent un rôle actif dans le déclenchement de troubles de la reproduction chez l'être humain.

3.1.4 Autres SPD par chloration

D'excellentes revues documentaires ont récemment été publiées sur les études des effets nocifs possibles des sous-produits de la désinfection sur la reproduction, notamment des études toxicologiques (Nieuwenhuijsen et al., 2000; Graves et al., 2001; Tardiff et al., 2006). Leurs auteurs ont également examiné la plupart des travaux sur les nombreux autres SPD dont les effets sur la reproduction ont été étudiés, notamment les acides haloacétiques, les haloacétonitriles, l'hydrate de chloral et les chlorophénols. Ces composés, à l'exception des acides haloacétiques (les acides dichloroacétique et trichloroacétique principalement), se retrouvent généralement dans l'eau potable à des concentrations bien inférieures à celles des THM. Aucun d'entre eux ne s'est avéré suffisamment actif ou susceptible de nuire spécifiquement à la reproduction pour être considéré comme un candidat de choix dans l'explication des troubles de la reproduction relevés dans les études épidémiologiques.

3.2 Données épidémiologiques sur les troubles de la reproduction associés à l'exposition aux SPD par chloration

Les données probantes reliant les troubles de la reproduction aux SPD par chloration ont fait l'objet de nombreuses revues documentaires : Tardiff et al., 2006; Hwang et Jaakkola, 2003; Bove et al., 2002; Graves et al., 2001; Nieuwenhuijsen et al., 2000a; Reif et al., 2000 et Reif et al., 1996.

Comme dans la recherche sur les liens entre cancer et exposition aux SPD par chloration, l'évaluation de l'exposition aux SPD s'avère problématique dans l'étude des troubles de la reproduction (Arbuckle et al., 2002). La période d'exposition associée aux effets nocifs sur la reproduction est courte comparée à celle du cancer, dont le temps de latence est habituellement de 5 à 20 ans, voire davantage. En théorie, cela pourrait signifier qu'il est plus facile de caractériser l'exposition individuelle dans les études épidémiologiques sur les troubles de la reproduction. Ce n'est pas faux, mais il est probable que la période d'exposition requise soit beaucoup plus brève pour les effets néfastes sur la reproduction que pour le cancer. Il est par conséquent difficile de caractériser l'exposition individuelle à court terme susceptible d'être reliée aux troubles de la reproduction observés quand la qualité de l'eau fluctue.

Il existe de nombreux troubles de la reproduction et beaucoup d'entre eux ont été étudiés. La liste des abréviations représentant les effets indésirables analysés dans les études épidémiologiques sur les SPD présents dans l'eau potable est fournie dans le glossaire des sigles et acronymes. Par ailleurs, le tableau A4-1 (annexe 4) présente une liste chronologique des études épidémiologiques qui ont été publiées.

3.2.1 Avortement spontané

Plus couramment appelé « fausse couche », l'avortement spontané est la perte du produit de la conception avant que le fœtus ne soit viable (perte d'un enfant à 20 semaines ou moins de grossesse). Il s'agit d'une issue de grossesse difficile à étudier, parce qu'elle n'est pas consignée systématiquement par le système de santé et que sa vérification s'avère problématique dans le cas d'études rétrospectives. Les résultats des études portant sur l'avortement spontané sont résumés à la figure 9.

Savitz et al. (1995) ont effectué une étude cas-témoins, la première à être réalisée sur l'avortement spontané. Les chercheurs ont utilisé des questionnaires individuels plutôt que des certificats de naissance, qui leur ont permis de beaucoup mieux contrôler les facteurs de confusion. Ils ont fourni peu de détails sur leur méthode de détermination de l'exposition aux THM4, qui aurait été estimée pour chaque cas ou chaque témoin à partir des données de surveillance obtenues auprès de firmes publiques d'approvisionnement en eau. Le risque de fausse couche était légèrement (mais non significativement) supérieur chez les femmes qui consommaient de l'eau embouteillée par rapport à celles qui buvaient l'eau d'un puits privé, mais aucune différence n'a été observée entre la source d'eau (désinfectée) de la collectivité et l'eau de puits privés.

Savitz et al. (1995) n'ont trouvé aucune association significative entre l'exposition aux THM4 et les avortements spontanés dans une comparaison de groupes exposés à des teneurs moyennes élevées (81-169 µg/L) et faibles (41-60 µg/L). Ils avaient prévu un RC

de 1,7 pour chaque tranche d'augmentation de 50 µg/L de l'exposition aux THM4, mais ils ont révisé leur prévision en constatant que le sextile le plus élevé d'exposition présentait un RC corrigé de 2,8 (IC = 1,2-6.1), alors que le sextile suivant affichait un RC corrigé de 0,2 (IC = 0,0-0,5). Ces RC indiquent clairement que les données des chercheurs n'ont pas permis d'établir une relation dose-réponse. Une mesure de l'exposition calculée à partir de la concentration en THM4 multipliée par le nombre de verres d'eau consommé par jour s'est révélée plus stable et n'a montré aucun signe d'association positive entre les avortements spontanés et l'exposition aux THM4.

Savitz et al. (1995) ont observé que le risque avait systématiquement tendance à diminuer avec l'augmentation de la consommation d'eau. Dans l'ensemble, ils ont conclu à l'absence de lien entre la source d'eau potable et le risque de fausse couche. Les chercheurs n'ont étudié que les fausses couches suivies médicalement et ont observé des signes de traitement insuffisant dans certaines classes sociales, qui pourrait avoir faussé leurs résultats.

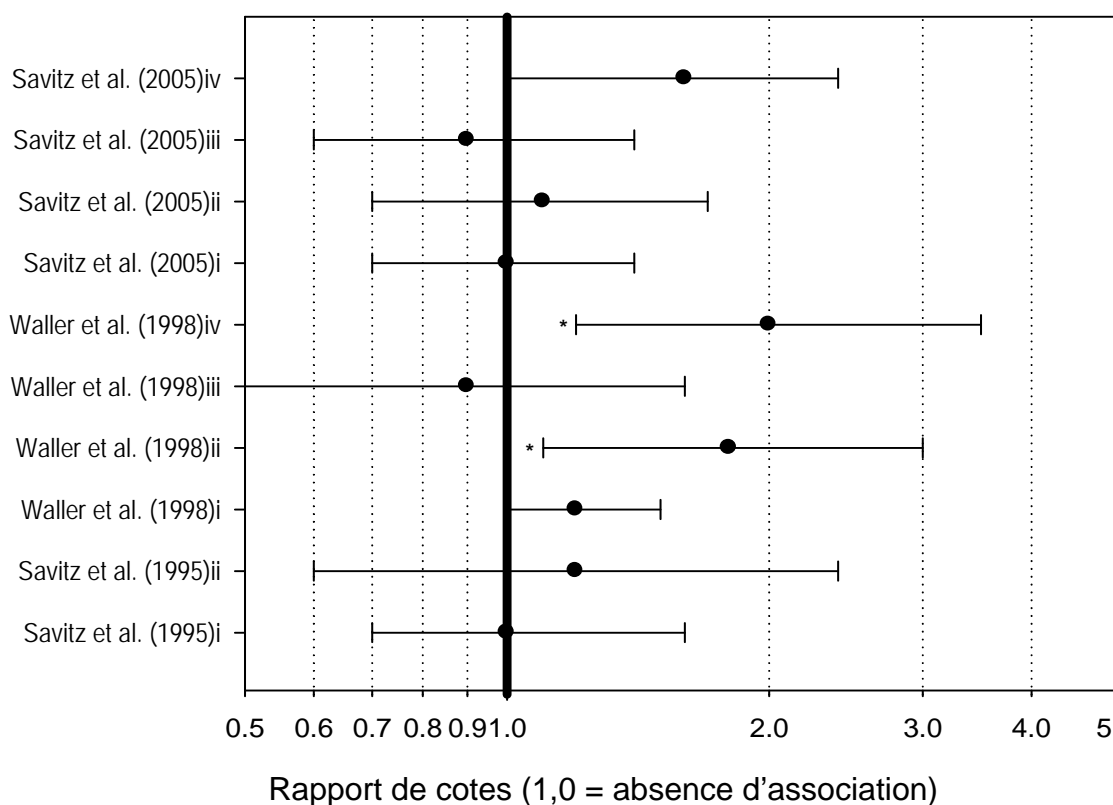
Waller et al. (1998) ont effectué la première étude de cohorte prospective sur l'avortement spontané suivant un protocole expérimental qui a amélioré substantiellement les méthodes de confirmation des événements indésirables et de leur chronologie. Ils ont également caractérisé le niveau et la nature de la consommation d'eau au moyen de questionnaires personnels et combiné leurs résultats aux données de surveillance du réseau public de distribution d'eau afin d'estimer l'exposition aux THM4. Ils ont obtenu un RC significatif de 1,8 (IC = 1,1-3,0) dans le groupe d'exposition élevée aux THM4 (≥ 75 µg/L de THM4 dans plus de 5 verres d'eau froide du robinet par jour) comparé au groupe faiblement exposé (< 75 µg/L de THM4 dans moins de 5 verres d'eau froide du robinet par jour ou de l'eau reçue d'un pourvoyeur s'approvisionnant à une source d'eau souterraine à 95 % ou davantage). Pour la plupart des sujets (77 %), l'exposition aux THM4 a été déterminée en calculant la moyenne de toutes les lectures du réseau de distribution utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. Lorsque les données n'étaient pas disponibles pour la période visée, les chercheurs ont utilisé les lectures prises dans les 30 jours suivant le premier trimestre pour 4 % de la cohorte ou une moyenne des lectures dans le réseau utilisé pour 9 % de la cohorte. L'article ne précise pas comment les dix pour cent restants de la cohorte ont été traités. Les activités de douche et de natation ont été prises en compte dans le questionnaire, mais aucune de ces activités, qui sont des sources d'exposition connues aux THM4, n'a été associée à un risque accru d'avortement spontané. Une nouvelle analyse des données visant à préciser l'évaluation de l'exposition a été effectuée; elle n'a pas été plus révélatrice que les autres méthodes d'analyse des données disponibles (Waller et al., 2001c). Lorsque les sujets ont été classés en fonction des teneurs en BDCM, les chercheurs ont obtenu un RC élevé (RC = 2,0, IC = 1,2-3,5) dans le groupe d'exposition élevée (≥ 18 µg/L). L'article n'indique cependant pas quel était le groupe de référence.

Les résultats de Waller et al. (1998) appelaient sans contredit une étude de suivi visant à valider les observations faites, avec une amélioration notable de l'évaluation des expositions. Trois collectivités présentant des caractéristiques d'exposition aux THM différentes ont permis de résoudre le problème. La première localité était modérément exposée à des THM dans lesquels la proportion de THM bromés était faible; la deuxième, modérément exposée à des THM dans lesquels la proportion de THM bromés était élevée; et la troisième, faiblement exposée aux THM. Les collectivités aux teneurs

enTHM modérées utilisaient le traitement à la chloramine, qui permet de stabiliser les concentrations de THM dans le réseau de distribution. Des échantillons ont été prélevés dans le réseau de distribution de chaque collectivité pour confirmer la constance des teneurs en THM, de sorte qu'un site d'échantillonnage unique a pu être utilisé pour caractériser les teneurs en THM au cours de l'étude. Les chercheurs ont prélevé de l'eau du robinet sur une base hebdomadaire (toutes les deux semaines au site de faible teneur en THM) afin d'analyser les teneurs en THM4, AHA9 et TOX. Plusieurs indices d'exposition, y compris les indices associés à un certain nombre d'activités, et les variables clés ont été calculés et appliqués pendant plusieurs périodes critiques de la grossesse. Étonnamment, l'exposition par baignade n'a pas été évaluée.

L'étude de suivi (Savitz et al., 2005, 2006), conçue de manière à reproduire les conclusions de Waller et al. (1998), a essentiellement produit un résultat nul (RC = 1,1, IC = 0,7-1,7) pour le groupe d'exposition élevée (75 µg/L ou davantage de THM4 dans plus de 5 verres d'eau froide du robinet par jour comparé à moins de 5 verres d'eau froide du robinet par jour ou à de l'eau contenant moins de 75 µg/L de THM4). Savitz et al. (2006) ont cependant constaté une dichotomisation des résultats pour le BDCM similaire à celle observée par Waller et al. (1998); le RC de 1,6 obtenu (IC = 1,0-3,5) tendrait à confirmer ces résultats. Toutefois, lorsque l'exposition au BDCM a été analysée par quintile de la concentration en BDCM ou de la quantité ingérée (µg/j), les chercheurs n'ont obtenu aucun signe de RC élevé (plage de 0,7 à 1,1) pour l'un ou l'autre des quintiles comparés au quintile inférieur. Quelques indices non significatifs et discordants d'une association entre l'exposition aux TOX et les avortements spontanés ont été décelés. Howards et Hertz-Picciotto (2006), invités à commenter l'article de Savitz et al. au moment de sa publication, concluent dans les termes suivants : « Même si les travaux de Savitz et al. n'excluent pas de possibles effets des SPD sur la gestation, leur étude laisse penser que l'exposition aux THM par la plupart des voies ne met pas en danger la viabilité du fœtus durant les vingt premières semaines de la grossesse. Étant donné l'intérêt pour la santé publique de contrôler les pathogènes d'origine hydrique de manière économique grâce à la chloration, il n'y a probablement pas lieu de poursuivre les études sur les avortements spontanés et les THM, même si des études sur l'exposition par la baignade pourraient s'avérer utiles. » [traduction libre]

Avortements spontanés



Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Savitz et al. (2005) iv	Teneur élevée en bromodichlorométhane (BDCM) ^{b,c}	1,6 (1,0– 2,4)
Savitz et al. (2005) iii	Teneur élevée en chloroforme ^b	0,9 ((0,6–1,4)
Savitz et al. (2005) ii	Exposition personnelle élevée aux THM4 et exposition faible ^a	1,1 (0,7–1,7)
Savitz et al. (2005) i	Groupe THM4 ≥ 75 $\mu\text{g/L}$ et groupe < 75 $\mu\text{g/L}$	1,0 (0,7–1,4)
Waller et al. (1998) iv	Teneur élevée en bromodichlorométhane (BDCM) ^{b,c}	1,6 (1,2–3,5)
Waller et al. (1998) iii	Teneur élevée en chloroforme ^b	0,9 ((0,5–1,6)
Waller et al. (1998) ii	Exposition personnelle élevée aux THM4 et exposition faible ^a	1,8 (1,1–3,0)
Waller et al. (1998) i	Groupe THM4 ≥ 75 $\mu\text{g/L}$ et groupe < 75 $\mu\text{g/L}$	1,2 (0,5–1,5)
Savitz et al. (1995) ii	Plage d'exposition élevée aux THM4 (81–69 $\mu\text{g/L}$) et	1,2 (0,6–2,4)
Savitz et al. (1995) i	Plage d'exposition faible (41–60 $\mu\text{g/L}$) et Source collective et source privée (puits)	1,0 (0,7–1,6)

^a Exposition élevée aux THM4 : THM4 ≥ 75 $\mu\text{g/L}$ et > 5 verres d'eau froide du robinet par jour. Exposition faible aux THM4 : < 5 verres d'eau froide du robinet par jour ou THM4 < 75 $\mu\text{g/L}$ ou eaux souterraines comme source unique.

^b Valeurs corrigées en fonction de l'âge du fœtus et de la mère au moment de l'entrevue, du statut de fumeuse ou de non-fumeuse, des antécédents de fausse couche, de la race et du statut professionnel de la mère pendant la grossesse; pour les expositions individuelles aux THM, le quartile supérieur a été comparé aux trois quintiles les plus bas.

^c Le nombre de fausses couches renvoie au quartile supérieur de concentration combiné à une consommation de plus de 5 verres d'eau par jour; le rapport de cotes est calculé en prenant le groupe de femmes faiblement exposées comme référence.

^d Risque relatif corrigé plutôt que rapport de cotes.

Figure 9 Résumé des résultats des études épidémiologiques analytiques sur les avortements spontanés et l'exposition aux SPD par chloration

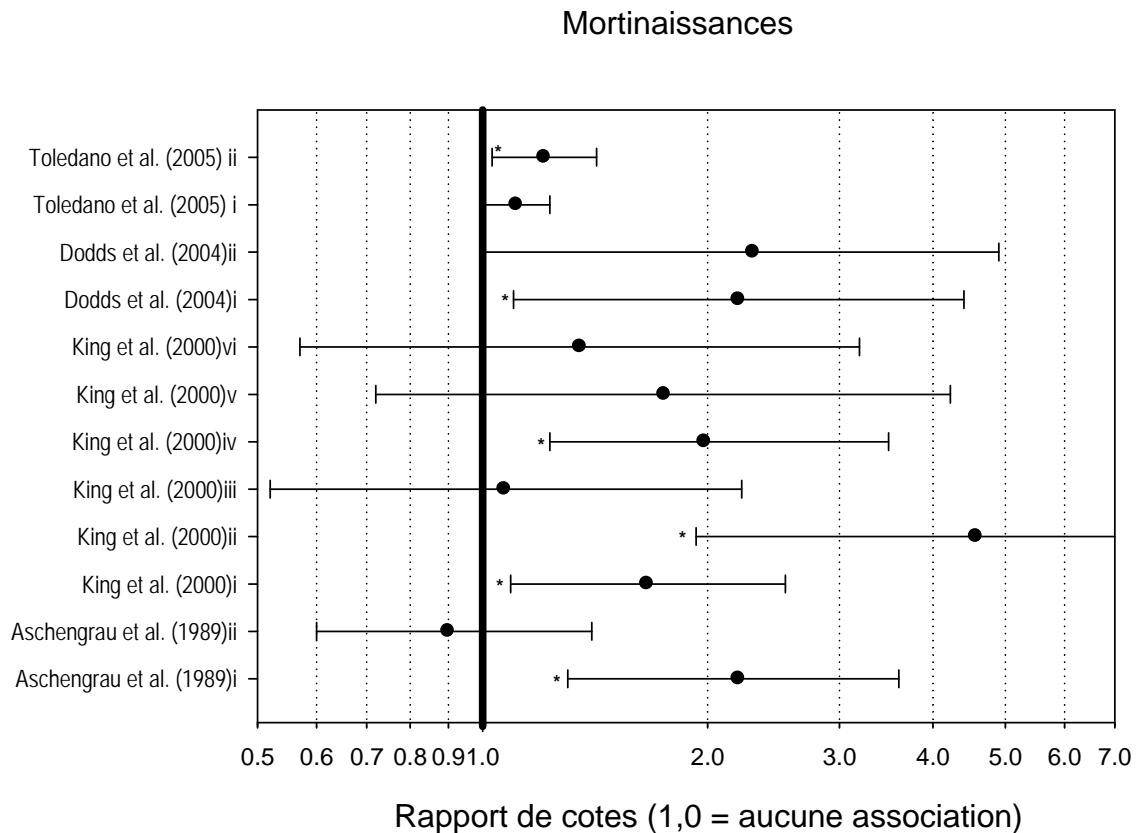
3.2.2 Mortinaissance

La mortinaissance se distingue de l'avortement spontané, car elle survient lorsqu'un fœtus âgé de plus de 20 semaines meurt à la naissance ou à un stade avancé de gestation. Les études portant sur les mortinaissances en tant qu'issues de grossesse sont résumées à la figure 10. Aschengrau et al. (1989) ont obtenu un RC significatif de 2,2 (IC = 1,3-3,6) pour le risque de mortinaissances dans une vaste étude cas-témoins exploratoire utilisant une mesure limitée de l'exposition, qui consistait à déterminer si les cas et les témoins avaient été exposés à de l'eau chlorée ou traitée à la chloramine. Une comparaison similaire de cas et de témoins en fonction de leur exposition à de l'eau de surface et à des eaux souterraines a produit un RC brut de 0,9 (IC = 0,6-1,4). King et al. (2000a) ont étudié une cohorte rétrospective construite à partir d'une base de données périnatales de la Nouvelle-Écosse, qui incluait près de 50 000 naissances uniques enregistrées entre 1988 et 1995. L'exposition aux THM calculée à partir des données de surveillance du réseau public d'approvisionnement en eau a été attribuée en fonction de l'adresse résidentielle de la mère figurant dans la base de données. Les chercheurs ont observé un nombre significatif d'associations entre expositions et mortinaissances, particulièrement chez les femmes exposées à des teneurs de THM4 supérieures à 100 µg/L comparées à des teneurs inférieures à 50 µg/L (RC = 1,66, IC = 1,09-2,52), pour la même mesure d'exposition, mais avec des mortinaissances par asphyxie comme issue de grossesse (RC = 4,57, IC = 1,93 -10,77), et pour la comparaison de teneurs en BDCM supérieures ou égales à 20 µg/L et inférieures à 5 µg/L (RC = 1,98, IC = 1,23-3,49).

Dodds et al. (2004) ont réalisé une étude cas-témoins sur 112 cas de mortinaissances et 398 naissances vivantes (groupe témoin) en Nouvelle-Écosse et dans l'est de l'Ontario. Les sujets ont été interrogés et les femmes utilisant l'eau d'un réseau public ont fourni un échantillon d'eau du robinet prélevé autour de la 15^e semaine de gestation, mais un an après la mortinaissance, afin de quantifier la variation saisonnière des teneurs en THM. Les expositions ont été estimées pour l'ingestion, les activités de douche et de bain et l'ingestion seule. Les chercheurs rapportent des résultats significatifs pour la comparaison entre les teneurs en THM4 supérieures ou égales à 80 µg/L et 0 µg/L (RC = 2,2, IC = 1,1-4,4) d'une part et les teneurs en BDCM supérieures ou égales à 10 µg/L et 0 µg/L (RC = 2,3, IC = 1,0-4,9) d'autre part. La catégorie de référence des analyses incluait des sujets utilisant un puits privé, qui pourraient avoir introduit une variable confusionnelle (c.-à-d. un effet urbain comparé à un effet rural). L'absence de relation dose-réponse pour les THM et le BDCM à l'une ou l'autre des concentrations d'exposition ou pour l'exposition totale invalide quelque peu l'hypothèse causale. L'analyse des cas et des témoins en vue d'établir une association entre les mortinaissances et les expositions estimées aux AHA n'a pas été concluante (King et al., 2005).

Toledano et al. (2005) ont effectué une très large étude de cohorte rétrospective portant sur 869 314 naissances vivantes et 4 852 mortinaissances dans trois régions anglaises desservies par un réseau d'aqueduc. La taille de l'effectif confère plus de poids aux résultats, toutes choses étant égales par ailleurs, comparativement aux études de moindre envergure sur les mortinaissances. Le code postal du lieu de résidence de la mère a servi à rattacher les cas et les témoins à une zone d'exposition et l'exposition aux THM4 a été estimée pour le troisième trimestre. Dans l'une des trois régions, la zone à forte teneur en

THM4 a donné un RC de 1,21 (IC = 1,03-1,42) par rapport à la zone à faible teneur en THM4. Dans cette région, le statut socioéconomique des habitants de la zone à forte teneur en THM4 était généralement moins élevé que dans la zone faiblement exposée aux THM4. La mortinaiissance étant associée à un statut socioéconomique défavorisé et la correction du RC en fonction de la différence d'échelle observée réduisant la valeur brute du RC de moitié, il se peut qu'une confusion résiduelle entache l'observation finale. L'absence d'association significative entre les mortinaiissances et l'exposition élevée aux THM dans les deuxième et troisième régions conjuguée à la conclusion relativement peu solide sur la première région n'appuie pas l'existence d'une relation causale entre les THM et les mortinaiissances.



Étude	Expositions comparées	RC corrigé (CI à 95 %)
Toledano et al. (2005) ii Toledano et al. (2005) i	United Utilities : teneurs en THM4 élevée (>60 µg/L) et faible (<30 µg/L) Total : teneurs en THM4 élevée (>60 µg/L) et faible (<30 µg/L)	1,20 (1,07–1,34) 1,05 (0,82–1,34)
Dodds et al. (2004) ii Dodds et al. (2004) i	BDCM ≥10 µg/L et aucune exposition THM4 >80 µg/L et aucune exposition	2,3 (1,0–4,9) ^a 2,2 (1,1–4,4) ^a
King et al. (2000a) vi King et al. (2000a) v King et al. (2000a) iv King et al. (2000a) iii King et al. (2000a) ii King et al. (2000a) i	BDCM ≥20 µg/L et <5 µg/L, mortinaissances, non expliquées BDCM ≥20 µg/L et <5 µg/L, mortinaissances, par asphyxie BDCM ≥20 µg/L et <5 µg/L, mortinaissances totales THM4 ≥100 µg/L et <50 µg/L, mortinaissances, non expliquées THM4 ≥100 µg/L et <50 µg/L, mortinaissances, par asphyxie THM4 ≥100 µg/L et <50 µg/L, mortinaissances totales	1,35 (0,57–3,19) 1,75 (0,72–4,22) 1,98 (1,23–3,49) ^b 1,07 (0,52–2,22) 4,57 (1,93–10,77) 1,66 (1,09–2,52) ^b
Aschengrau et al. (1989) ii Aschengrau et al. (1989) i	Eau de surface et eaux souterraines Eau de surface : chloration et traitement à la chloramine	0,9 (0,6–1,4) ^c 2,2 (1,3–3,6)

^a Il s'agit d'un risque relatif corrigé plutôt que d'un rapport de cotes.

^b Résultat rapporté précédemment dans Dodds et al. (1999)

^c RC brut.

Figure 10 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les mortinaissances et l'exposition aux SPD par chloration

3.2.3 Accouchement avant terme

On parle d'« accouchement avant terme », ou encore de « naissance prématurée », lorsque la naissance survient avant la fin de la durée habituelle de gestation (c.-à-d. avant 37 semaines après le début de la dernière période menstruelle). La figure 11 résume les résultats de 14 études distinctes. À part celle de Yang et al. (2000), ces études révèlent toutes de manière remarquablement constante l'absence d'association entre l'accouchement avant terme et toutes les mesures d'exposition aux SPD.

3.2.4 Faible poids à la naissance, très faible poids à la naissance et faible poids à la naissance à terme

Diverses mesures du faible poids à la naissance ont été évaluées en fonction des définitions habituelles suivantes : un poids inférieur à 2 500 g constitue un « faible poids à la naissance », un poids inférieur à 1 500 g constitue un « très faible poids à la naissance » et un « faible poids à la naissance à terme » est inférieur à 2 500 g après 37 semaines de gestation.

Les études portant sur les résultats de grossesse ci-dessus sont résumées aux figures 12, 13 et 14. À l'exception des études de Toledano et al. (2005) sur les faibles et très faibles poids à la naissance et de Gallagher et al. (1998) et Lewis et al. (2005) sur les faibles poids à la naissance à terme, une certaine constance générale se dégage des douze études différentes recensées : ces dernières révèlent quelques associations significatives entre les résultats étudiés et les diverses mesures de l'exposition aux SPD. Les limites de l'induction causale de l'étude de Toledano et al. (2005) ont été démontrées à la section 3.2.2. L'effectif considérable de cette étude la rend cependant plus convaincante qu'une étude à effectifs restreints, toutes choses étant égales par ailleurs.

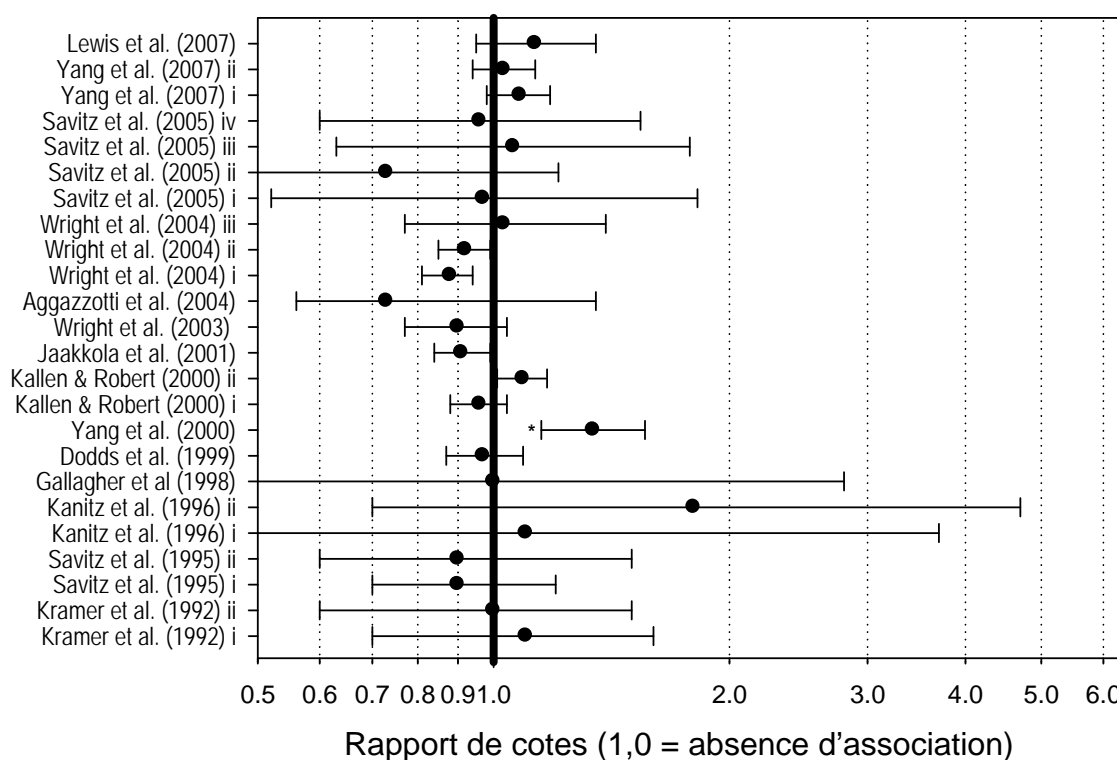
Les travaux de Gallagher et al. (1998) et de Lewis et al. (2006) sont des études de cohorte rétrospective qui déterminent l'exposition aux THM en fonction du code postal du lieu de résidence de la mère à la naissance de l'enfant. Gallagher et al. (1998) n'ont tenu compte que de l'exposition au cours du troisième trimestre de grossesse pour relever des associations significatives avec l'exposition aux THM4, alors que l'analyse de Lewis et al. (2006) a porté sur les trois trimestres et n'a permis d'établir qu'une association significative (au deuxième trimestre, mais pas aux premier et troisième trimestres). Les chercheurs n'ont proposé aucun mécanisme pour expliquer qu'un effet apparaissant au deuxième trimestre de grossesse seulement puisse occasionner un faible poids à la naissance à terme.

3.2.5 Retard de croissance intra-utérin et enfant né petit pour l'âge gestationnel

Comme le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est habituellement associé à un enfant né petit pour l'âge gestationnel (ENPAG), les deux notions se recoupent. Les figures 15 et 16 présentent les études portant sur ces notions dans les termes adoptés par les chercheurs. À l'exception des résultats de Kramer et al. (1992) et de Infante-Rivard (2004), les résultats de quatre études ne démontrent aucune association significative entre le RCIU et l'exposition aux SPD par chloration. Kramer et al. (1992) obtiennent une association significative (RC = 1,8, IC = 1,1-2,9) pour le groupe « fortement » exposé au chloroforme ($\geq 10 \mu\text{g/L}$) comparativement au groupe faiblement exposé ($< 1 \mu\text{g/L}$) dans une étude cas-témoins présentant une évaluation limitée de l'exposition. Infante-Rivard (2004) relève une association très significative avec l'exposition aux THM dans un sous-groupe de l'étude cas-témoins présentant une ou deux variantes alléliques du gène CYP2E1, qui intervient dans le métabolisme du chloroforme.

Mis à part l'étude de Savitz et al. (2005), aucune des neuf études considérées n'a relevé d'association significative entre les cas d'ENPAG et l'exposition aux SPD par chloration. Savitz et al. (2005) ont observé une association isolée entre ces cas et l'exposition aux THM4 pour la période allant de la 27^e semaine à la naissance uniquement (RC = 2,07, IC = 1,12-3,82) lorsqu'ils ont réparti l'exposition au-dessus et en-dessous de la limite réglementaire de $80 \mu\text{g/L}$ fixée pour les THM4. Bien que leur observation soit recevable, elle n'a pas été confirmée par l'analyse de l'exposition aux THM4 par quintiles pour les concentrations de THM4, les quantités de THM4 ingérées, l'exposition intégrée aux THM4 ou l'exposition aux THM4 dans la douche et le bain seulement. L'absence d'association dans les derniers cas est loin d'étayer la pertinence de l'analyse par dichotomisation simple.

Accouchements avant terme

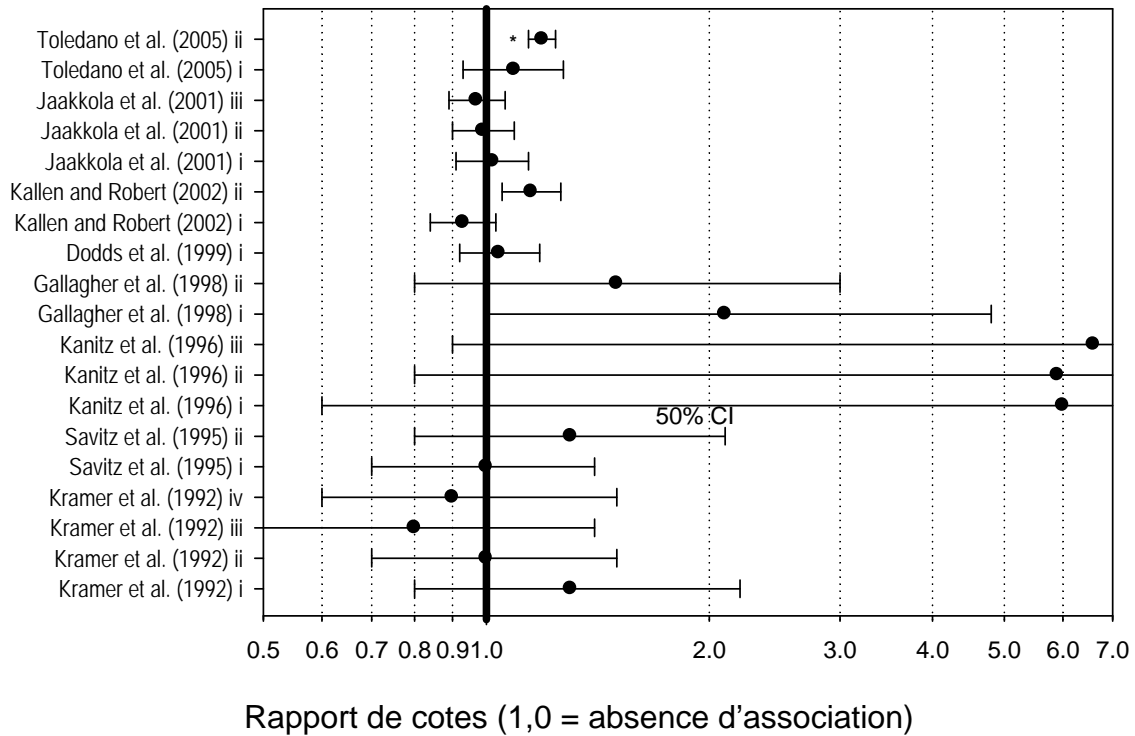


Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Lewis et al. (2007)	THM4 ≥ 60 $\mu\text{g/L}$ et < 40 $\mu\text{g/L}$; 4 dernières semaines avant la naissance	1,13 (0,95-1,35) ^a
Yang et al. (2007) ii	THM4 $> 4,9-13,1$ $\mu\text{g/L}$ et $< 4,9$ $\mu\text{g/L}$	1,03 (0,94-1,13)
Yang et al. (2007) i	THM4 $> 13,1$ $\mu\text{g/L}$ et $< 4,9$ $\mu\text{g/L}$	1,08 (0,98-1,18)
Savitz et al. (2005) iv	BDCM $> 19,7$ $\mu\text{g/L}$ et $0-19,7$ $\mu\text{g/L}$, troisième trimestre	0,96 (0,60-1,54)
Savitz et al. (2005) iii	BDCM $> 20,1$ $\mu\text{g/L}$ et $0-20,1$ $\mu\text{g/L}$, deuxième trimestre	1,06 (0,63-1,78)
Savitz et al. (2005) ii	BDCM $> 18,6$ $\mu\text{g/L}$ et $0-18,6$ $\mu\text{g/L}$, premier trimestre	0,73 (0,45-1,21)
Savitz et al. (2005) i	THM4 ≥ 80 $\mu\text{g/L}$ et < 80 $\mu\text{g/L}$; troisième trimestre	0,97 (0,52-1,82)
Wright et al. (2004) iii	AHA totaux $> 49-58$ $\mu\text{g/L}$ et $4-30$ $\mu\text{g/L}$	1,03 (0,77-1,39)
Wright et al. (2004) ii	BDCM $> 13-46$ $\mu\text{g/L}$ et $0-5$ $\mu\text{g/L}$	0,92 (0,85-0,99)
Wright et al. (2004) i	THM4 $> 74-163$ $\mu\text{g/L}$ et $0-33$ $\mu\text{g/L}$	0,88 (0,81-0,94)
Aggazzotti et al. (2004)	THM4 > 10 $\mu\text{g/L}$ et ≤ 10 $\mu\text{g/L}$	0,73 (0,56-1,35)
Wright et al. (2003)	Groupe > 80 $\mu\text{g/L}$ et groupe $0-60$ $\mu\text{g/L}$	0,90 (0,77-1,04)
Jaakkola et al. (2001)	Eau chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	0,91 (0,84-0,99)
Kallen et Robert (2000) ii	Hypochlorite de sodium (chlore liquide) et pas de chloration	1,09 (1,01-1,17)
Kallen et Robert (2000) i	Dioxyde de chlore et pas de chloration	0,96 (0,88-1,04)
Yang et al. (2000)	Municipalités utilisant la chloration et municipalités ne l'utilisant pas	1,34 (1,15-1,56)*
Dodds et al. (1999)	THM4 élevés (≥ 100 $\mu\text{g/L}$) et faibles (< 50 $\mu\text{g/L}$), dernier trimestre	0,97 (0,87-1,09) ^b
Gallagher et al. (1998)	THM4 élevés (≥ 61 $\mu\text{g/L}$) et faibles (≤ 20 $\mu\text{g/L}$)	1,0 (0,3-2,8)
Kanitz et al. (1996) ii	Dioxyde de chlore (THM4 $1-3$ $\mu\text{g/L}$) et aucun traitement	1,8 (0,7-4,7)
Kanitz et al. (1996) i	Hypochlorite de sodium (THM4 = $8-16$ $\mu\text{g/L}$) et aucun traitement	1,1 (0,3-3,7)
Savitz et al. (1995) ii	THM4 élevés ($83-169$ $\mu\text{g/L}$) et faibles ($41-63$ $\mu\text{g/L}$)	0,9 (0,6-1,5)
Savitz et al. (1995) i	Source d'eau de la collectivité et puits privé	0,9 (0,7-1,2)
Kramer et al. (1992) ii	BDCM élevé (≥ 10 $\mu\text{g/L}$) et faible (< 1 $\mu\text{g/L}$)	1,0 (0,6-1,5)
Kramer et al. (1992) i	Chloroforme élevé (≥ 10 $\mu\text{g/L}$) et faible (< 1 $\mu\text{g/L}$)	1,1 (0,7-1,6)

^a Rapport de risques corrigé ^b Risque relatif corrigé

Figure 11 Accouchements avant terme et exposition aux SPD par chloration

Faible poids à la naissance

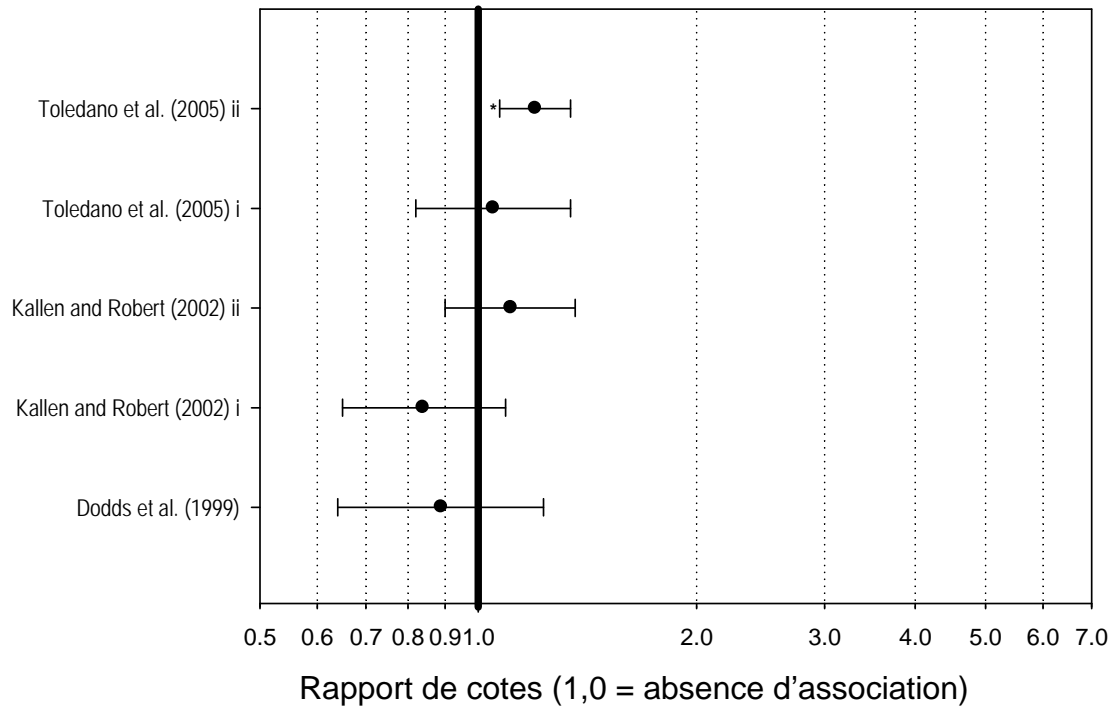


Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Toledano et al. (2005) ii	United Utilities : teneurs en THM4 élevée (>60 µg/L) et faible (<30 µg/L)	1,20 (1,07–1,34)*
Toledano et al. (2005) i	Total : teneurs en THM4 élevée (>60 µg/L) et faible (<30 µg/L)	1,05 (0,82–1,34)
Jaakkola et al. (2001) iii	Eau chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	0,97 (0,89–1,06)
Jaakkola et al. (2001) ii	Eau chlorée peu colorée et eau non chlorée peu colorée	0,99 (0,90–1,09)
Jaakkola et al. (2001) i	Eau non chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	1,02 (0,91–1,14)
Källén et Robert (2000) ii	Hypochlorite de sodium (chlore liquide) et absence de chloration	1,11 (0,90–1,36)
Källén et Robert (2000) i	Dioxyde de chlore et absence de chloration	0,84 (0,65–1,09)
Dodds et al. (1999)	THM4 élevés (≥100 µg/L) et faibles (<50 µg/L), dernier trimestre	1,04 (0,92–1,18) ^a
Gallagher et al. (1998) ii	THM4 élevés (≥50 µg/L) et faibles (<50 µg/L)	1,5 (0,8–3,0)
Gallagher et al. (1998) i	THM4 élevés (≥61 µg/L) et faibles (<20 µg/L)	2,1 (1,0–4,8)
Kanitz et al. (1996) iii	Les deux traitements et absence de traitement	6,6 (0,9–14,6)
Kanitz et al. (1996) ii	Dioxyde de chlore (THM4, 1-3 µg/L) et pas de traitement	5,9 (0,8–14,9)
Kanitz et al. (1996) i	Hypochlorite de sodium (THM4, 8-16 µg/L) et pas de traitement	6,0 (0,6–12,6)
Kramer et al. (1992) iv	Bromoforme élevé (≥1 µg/L) et faible (<1 µg/L)	0,9 (0,6–1,5)
Kramer et al. (1992) iii	CDBM élevé (≥4 µg/L) et faible (<1 µg/L)	0,8 (0,4–1,4)
Kramer et al. (1992) ii	BDCM élevé (≥10 µg/L) et faible (<1 µg/L)	1,0 (0,7–1,5)
Kramer et al. (1992) i	Chloroforme élevé (≥10 µg/L) et faible (<1 µg/L)	1,3 (0,8–2,2)

^a Risque relatif corrigé

Figure 12 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de faible poids à la naissance et l'exposition aux SPD par chloration

Très faible poids à la naissance

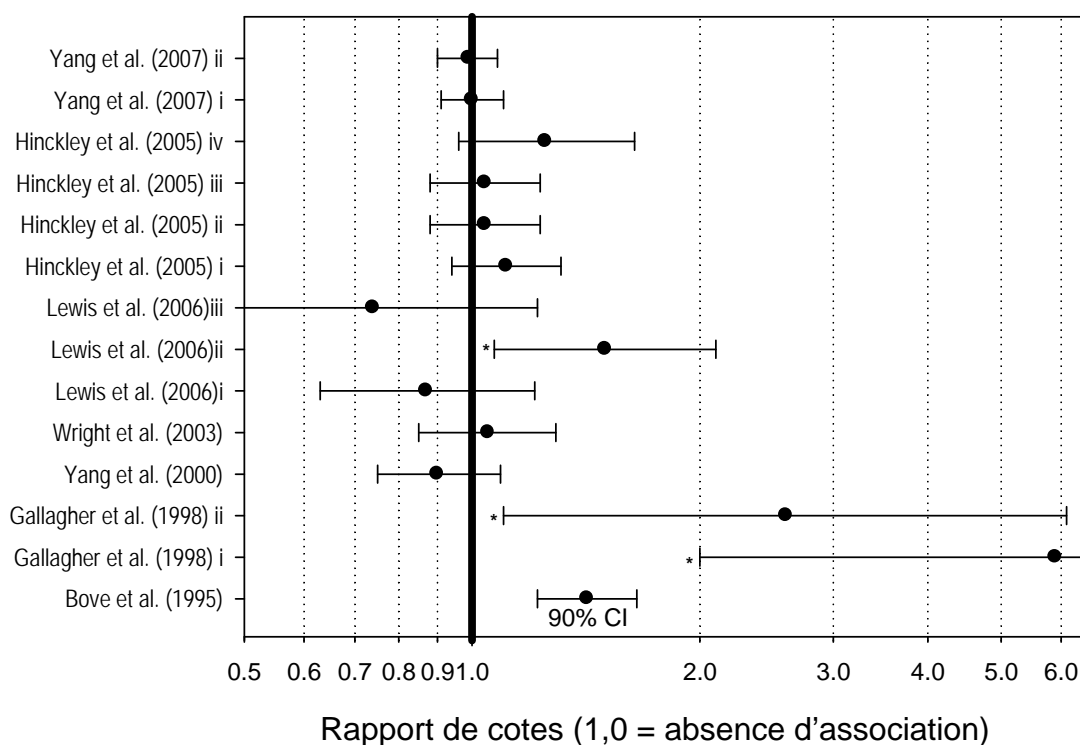


Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Toledano et al. (2005) ii	United Utilities : teneurs en THM4 élevée (>60 µg/L) et faible (<30 µg/L)	1,20 (1,07–1,34)*
Toledano et al. (2005) i	Total : teneurs élevée (>60 µg/L) et faible (<30 µg/L)	1,05 (0,82–1,34)
Källén et Robert (2000) ii	Hypochlorite de sodium (chlore liquide) et pas de chloration	1,11 (0,90–1,36)
Källén et Robert (2000) i	Dioxyde de chlore et pas de chloration	0,84 (0,65–1,09)
Dodds et al. (1999)	THM4 élevé (≥100 µg/L) et faible (<50 µg/L), dernier trimestre	1,04 (0,92–1,18) ^a

^a Risque relatif corrigé

Figure 13 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de très faible poids à la naissance et l'exposition aux SPD par chloration

Faible poids à la naissance à terme

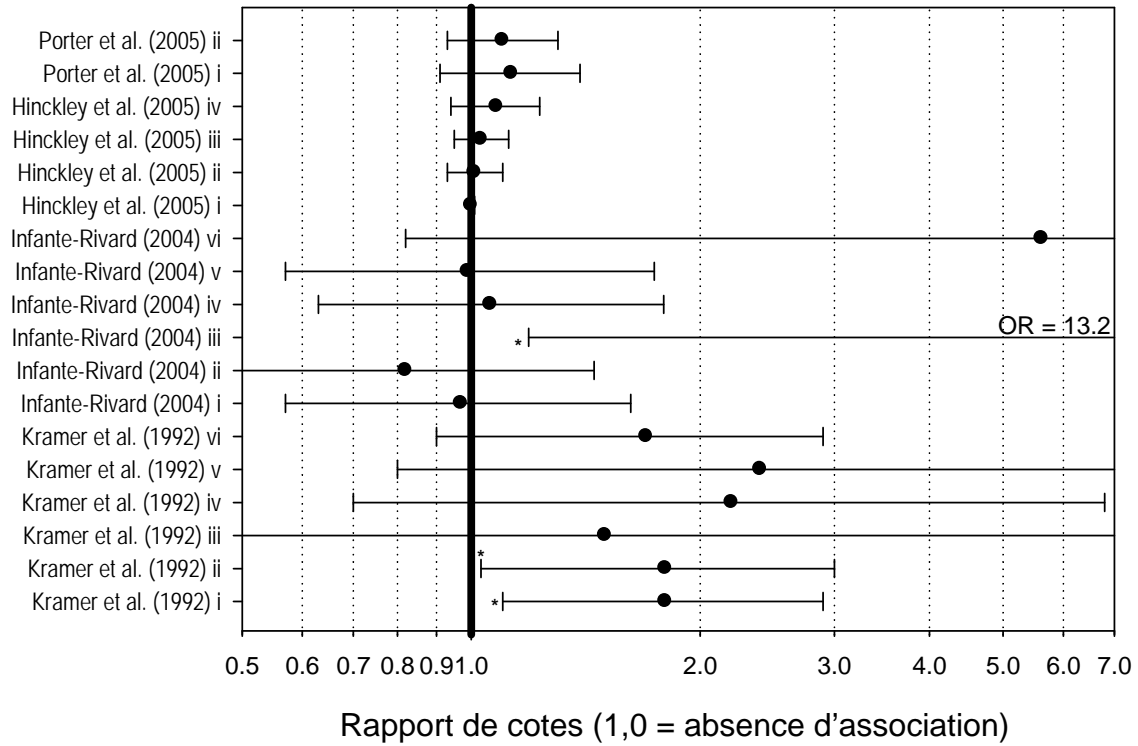


Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Yang et al. (2007) ii	THM4 >4,9-≤13,1 µg/L et ≤4,9 µg/L	0,99 (0,90-1,08)
Yang et al. (2007) i	THM4 >13,1 µg/L et ≤4,9 µg/L	1,00 (0,91-1,10)
Hinckley et al. (2005) iv	AHA5 élevés (≥19 µg/L) et AHA5 faibles (<15µg/L)	1,25 (0,96-1,64)
Hinckley et al. (2005) iii	BDCM élevé (≥18 µg/L) et BDCM faible (<13µg/L)	1,04 (0,88-1,23)
Hinckley et al. (2005) ii	Chloroforme élevé (≥16 µg/L) et faible (<10µg/L)	1,04 (0,88-1,23)
Hinckley et al. (2005) i	THM4 élevés (≥53 µg/L) et THM4 faibles (<40µg/L)	1,11 (0,94-1,39)
Lewis et al. (2006) iii	Troisième trimestre, THM4 élevés (≥70 µg/L) et faibles (<40µg/L)	0,74 (0,44-1,22)
Lewis et al. (2006) ii	Deuxième trimestre, THM4 élevés (≥70 µg/L) et faibles (<40µg/L)	1,50 (1,07-2,10)*
Lewis et al. (2006) i	Premier trimestre, THM4 élevés (≥70 µg/L) et faibles (<40 µg/L)	0,87 (0,63-1,21)
Wright et al. (2003)	THM4 >80 µg/L et 0-60 µg/L	1,05 (0,85-1,29)
Yang et al. (2000)	Municipalités utilisant la chloration et municipalités ne l'utilisant pas	0,9 (0,5-1,09)
Gallagher et al. (1998) ii	THM4 élevés (≥61 µg/L) et valeur la plus faible (≤20 µg/L)	2,6 (1,1-6,1)*
Gallagher et al. (1998) i	THM4 élevés (≥61 µg/L) et faibles (≤50 µg/L)	5,9 (2,0-17,0)*
Bove et al. (1995)	THM4 élevés >100 µg/L et ≤20 µg/L	1,42 (1,22-1,65) ^a

^a Intervalle de confiance à 90 %

Figure 14 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de faible poids à la naissance à terme et l'exposition aux SPD par chloration

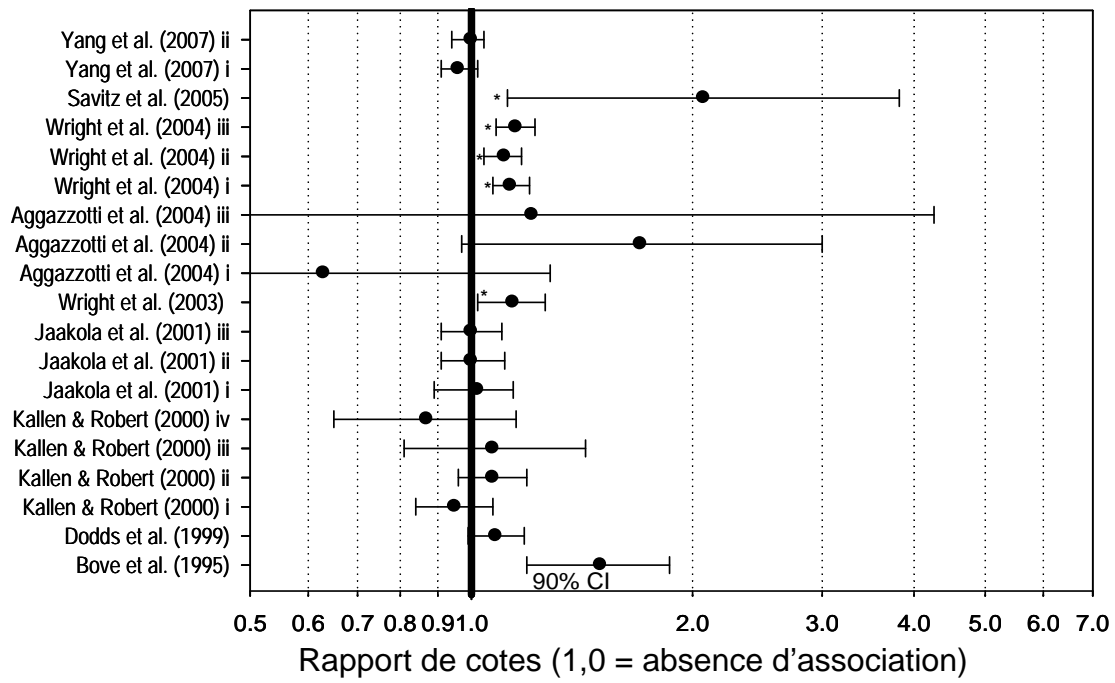
Retard de croissance intra-utérin (RCIU)



Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Porter et al. (2005) ii	Chloroforme 50 µg/L et <50 µg/L, troisième trimestre	1,10 (0,93–1,30)
Porter et al. (2005) i	THM4 85 µg/L et <85 µg/L, troisième trimestre	1,13 (0,91–1,36)
Hinckley et al. (2005) iv	AHA5 (≥19 µg/L) et THM4 faibles (<15 µg/L)	1,08 (0,94–1,23)
Hinckley et al. (2005) iii	BDCM (≥18 µg/L) et THM4 faibles (<13 µg/L)	1,03 (0,95–1,12)
Hinckley et al. (2005) ii	Chloroforme (≥16 µg/L) et THM4 faibles (<10 µg/L)	1,01 (0,93–1,10)
Hinckley et al. (2005) i	THM4 élevés (≥53 µg/L) et THM4 faibles (<40 µg/L)	1,00 (1,00–1,01)
Infante-Rivard (2004) vi	Une ou deux variantes alléliques du gène CYP2E1 : THM4 >23,7 µg/L et ≤23,7 µg/L	5,62 (0,82–38,4)
Infante-Rivard (2004) v	Allèle sauvage du gène CYP2E1 : THM4 >23,7 µg/L et ≤23,7 µg/L	0,99 (0,57–1,74)
Infante-Rivard (2004) iv	Chloroforme >23,7 µg/L et ≤23,7 µg/L	1,06 (0,63–1,79)
Infante-Rivard (2004) iii	Une ou deux variantes alléliques du gène CYP2E1 : THM4 >29,4 µg/L et ≤29,4 µg/L	13,2 (1,19–1,47)*
Infante-Rivard (2004) ii	Allèle sauvage du gène CYP2E1 : THM4 >29,4 µg/L et ≤29,4 µg/L	0,82 (0,47–1,45)
Infante-Rivard (2004) i	THM4 >29,4 µg/L et ≤29,4 µg/L	0,97 (0,57–1,62)
Kramer et al. (1992) vi	BDCM élevé (≥10 µg/L) et faible (<1µg/L)	1,7 (0,9–2,9)
Kramer et al. (1992) v	Chloroforme élevé (≥10 µg/L) et faible (<1µg/L), puits profonds	2,4 (0,8–7,5)
Kramer et al. (1992) iv	Chloroforme élevé (≥10 µg/L) et faible (<1µg/L), puits peu profonds	2,2 (0,7–6,8)
Kramer et al. (1992) iii	Chloroforme élevé (≥10 µg/L) et faible (<1µg/L), eau de surface	1,5 (0,2–34,1)
Kramer et al. (1992) ii	Chloroforme élevé (≥10 µg/L) et faible (<1µg/L), eau chlorée	1,8 (1,03–3,0)*
Kramer et al. (1992) i	Chloroforme élevé (≥10 µg/L) et faible (<1µg/L)	1,8 (1,1–2,9)*

Figure 15 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas de retard de croissance intra-utérin et l'exposition aux SPD par chloration

Enfants nés petits pour l'âge gestationnel (ENPAG)



Rapport de cotes (1,0 = absence d'association)

Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Yang et al. (2007) ii	THM4 >4,9-≤13,1 µg/L et ≤4,9 µg/L	1,00 (0,94-1,04)
Yang et al. (2007) i	THM4 >13,1 µg/L et ≤4,9 µg/L	0,96 (0,91-1,02)
Savitz et al. (2005)	THM4 ≥80 µg/L et <80 µg/L; troisième trimestre	2,07 (1,12-3,82)*
Wright et al. (2004) iii	BDCM >13-46 µg/L et 0-5 µg/L	1,15 (1,08-1,22)*
Wright et al. (2004) ii	Chloroforme >63-135 µg/L et 0-26 µg/L	1,11 (1,04-1,17)*
Wright et al. (2004) i	THM4 >74-163 µg/L et 0-33 µg/L	1,13 (1,07-1,20)*
Aggazzotti et al. (2004) iii	Chlorate (eau du robinet et forte inhalation) ≥200 µg/L et <20-199 µg/L	1,21 (0,34-4,26)
Aggazzotti et al. (2004) ii	Chlorite (eau du robinet et forte inhalation) ≥200 µg/L et <20-199 µg/L	1,70 (0,97-3,00)
Aggazzotti et al. (2004) i	THM >10 µg/L et ≤10 µg/L	0,63 (0,31-1,38)
Wright et al. (2003)	Groupe >80 µg/L et groupe 0-60 µg/L	1,14 (1,02-1,26)*
Jaakkola et al. (2001) iii	Eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	1,00 (0,91-1,10)
Jaakkola et al. (2001) ii	Eau chlorée peu colorée et eau non chlorée peu colorée	1,00 (0,91-1,11)
Jaakkola et al. (2001) i	Eau non chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	1,02 (0,89-1,14)
Källén et Robert (2000) iv	Hypochlorite de sodium (chlore liquide) et pas de chloration <2 EMQ	0,95 (0,84-1,07)
Källén et Robert (2000) iii	Dioxyde de chlore et pas de chloration <2 EMQ	1,07 (0,81-1,43)
Källén et Robert (2000) ii	Hypochlorite de sodium (chlore liquide) et pas de chloration <3 EMQ	1,07 (0,96-1,19)
Källén et Robert (2000) i	Dioxyde de chlore et pas de chloration <3 EMQ	0,95 (0,84-1,07)
Dodds et al. 1999	THM4 ≥100 µg/L et <50 µg/L, conception ±1 mois	1,08 (0,99-1,18) ^a
Bove et al. (1995)	THM4 élevés >100 µg/L et ≤ 20 µg/L	1,5 (1,19-1,86) ^b

^a Risque relatif corrigé

^b Intervalle de confiance à 90 %

Figure 16 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les cas d'enfants nés petits pour l'âge gestationnel et l'exposition aux SPD par chloration

3.2.6 Anomalies congénitales

Un certain nombre d'études se sont intéressées au lien entre diverses anomalies congénitales et l'exposition aux SPD par chloration. Étant donné la relative rareté des différents types d'anomalies, il s'avère impossible de réaliser une étude de cohorte prospective et difficile de trouver suffisamment de cas à interroger pour évaluer précisément l'exposition dans le cadre d'une étude cas-témoins. Par conséquent, les articles (à l'exception de celui de Klotz et Pyrch publié en 1999) concernent tous des études de cohortes rétrospectives effectuées à partir de certificats de naissance et de registres d'anomalies congénitales. Les résultats sont résumés pour l'ensemble des anomalies congénitales (figure 17), les anomalies cardiovasculaires (figure 18), les fissures congénitales (figure 19), les anomalies du système nerveux central (figure 20), les malformations de l'appareil urinaire (figure 21) et les malformations de l'appareil respiratoire (figure 22).

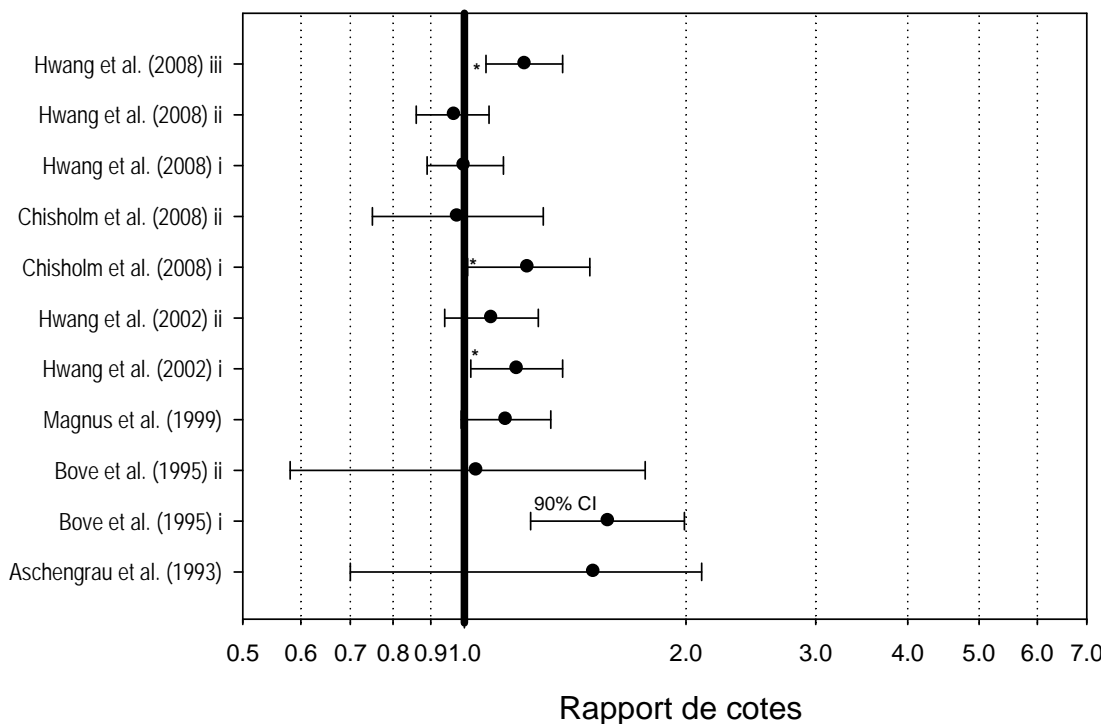
Pour l'ensemble des anomalies congénitales (figure 17), parmi les six études résumées, seules celles de Bove et al. (1995) et de Chisholm et al. (2008), dont les données sont tirées de registres de naissances, font état d'une relation significative entre les cas observés et l'exposition aux SPD par chloration. Dans l'étude de Bove et al. (1995), l'intervalle de confiance du RC déclaré se limitant à 90 %, il est probable que la légère différence remarquée dans la catégorie d'ensemble des anomalies ne soit pas significative. Chisholm et al. (2008) relèvent une association tout juste significative (RC = 1,22, IC = **1,01-1,48**). Hwang et al. (2008) ont trouvé une relation significative (RC = 1,21, IC = 1,07-1,36) en comparant le groupe de faible exposition aux THM4 (5-9 µg/L) au groupe de plus faible exposition aux THM4 (0-4 µg/L), mais leur conclusion est peu significative étant donné les RC de 0,97 et de 1,00 obtenus pour les groupes moyennement exposés aux THM4 (10-19 µg/L) et fortement exposés aux THM4 (≥ 20 µg/L) comparés au groupe le plus faiblement exposé.

Pour ce qui est des anomalies cardiovasculaires, parmi les huit études résumées, seules celles de Cedergren et al. (2002) et de Chisholm et al. (2008), dont les données sont tirées de registres de naissances, font état d'une relation significative entre l'incidence et l'exposition aux SPD par chloration. Dans le cas de Cedergren et al. (2002), l'étude portait sur un effectif très nombreux (753 cas sur près de 72 000 naissances), mais il est difficile de concevoir que la limite de 10 µg/L constitue la valeur de coupure causale pour l'exposition aux THM4. Chisholm et al. (2008) ont utilisé une plage d'exposition plus pertinente, cependant l'association observée est tout juste significative (RC = 1,62, IC = **1,04-2,51**), malgré l'étude de 260 cas. L'étude la plus fiable sur les anomalies cardiovasculaires est celle de Nieuwenhuijsen et al. (2008), qui a porté sur 7 823 cas et n'a relevé aucune association significative entre ces anomalies et diverses mesures de l'exposition aux THM.

Au chapitre des fissures anatomiques (figure 19), parmi les neuf études résumées, seule celle de Bove et al. (1995) a mis en évidence une relation significative avec l'exposition aux SPD par chloration, mais le RC de 3,17 (IC = 1,18-7,26) n'est ni très stable ni significatif selon un intervalle de confiance à 90 %. Les autres études démontrent de manière relativement constante l'absence de relation entre les fissures observées et l'exposition aux SPD par chloration.

En ce qui concerne les anomalies du système nerveux central (figure 20), y compris les anomalies du tube neural (ATN) et le spina-bifida, dix études ont été résumées. Bove et al. (1995) ont obtenu un RC de 2,96 (IC à 90 % = 1,26-6,62) pour des teneurs en THM4 supérieures à 80 µg/L comparées à des teneurs inférieures à 52 µg/L, ce qui indique une association tout juste significative et relativement instable. Chez les 77 cas d'ATN étudiés, Dodds et King (2001) ont calculé un RR de 2,5 (IC = 1,2-5,1) dans le groupe exposé à des teneurs de BDCM supérieures ou égales à 20 µg/L comparées à des teneurs inférieures à 5 µg/L, mais n'ont relevé aucune relation avec l'exposition au chloroforme. Avec la même comparaison de teneurs, les chercheurs ont constaté que l'exposition au BDCM entraînait un effet de protection significatif contre les anomalies cardiovasculaires (RR = 0,3, IC = 0,3-0,7). En revanche, Niewenhuijsen et al. (2008) n'ont découvert aucune association significative entre les 3 324 cas d'ATN étudiés et trois mesures particulières de l'exposition aux SPD, dont deux portant uniquement sur les THM bromés. Hwang et al. (2002) ont trouvé un RC de 2,60 (IC = 1,30-5,26) dans leur comparaison entre un groupe exposé à de l'eau non chlorée très colorée et un autre exposé à de l'eau non chlorée peu colorée. La comparaison entre l'eau chlorée très colorée et l'eau non chlorée peu colorée génère un RC de 0,68 (IC = 0,24-1,95). Les résultats de Hwang et al. (2002) n'appuient pas l'existence d'une association entre les ATN et l'exposition aux SPD par chloration et révèlent en outre l'instabilité des prévisions, voire la possibilité de fausses prévisions, pour les malformations relativement rares comme les ATN.

Ensemble des anomalies congénitales



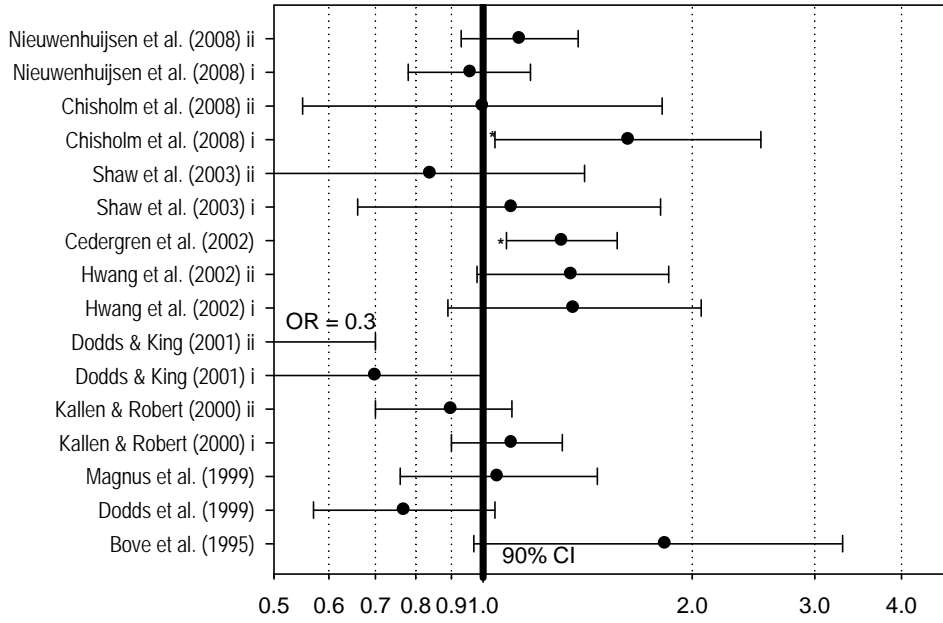
Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Hwang <i>et al.</i> (2008) iii	Teneurs faibles en THMT (5-9 µg/L) et teneurs les plus basses (0-4 µg/L)	1,21 (1,07-1,36)*
Hwang <i>et al.</i> (2008) ii	Teneurs moyennes en THMT (10-19 µg/L) et teneurs les plus basses (0-4 µg/L)	0,97 (0,86-1,08)
Hwang <i>et al.</i> (2008) i	Teneurs élevées en THMT (≥20 µg/L) et teneurs les plus basses (0-4 µg/L)	1,00 (0,89-1,13)
Chisholm <i>et al.</i> (2008) ii	Teneurs moyennes en THMT (109 µg/L de moy.) et faibles (54 µg/L de moy.)	0,98 (0,75-1,48)
Chisholm <i>et al.</i> (2008) i	Teneurs élevées en THMT (137 µg/L de moy.) et faibles (54 µg/L de moy.)	1,22 (1,01-1,48)*
Hwang <i>et al.</i> (2002) ii	Eau chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	1,09 (0,94-1,26)
Hwang <i>et al.</i> (2002) i	Eau non chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	1,18 (1,02-1,36)*
Magnus <i>et al.</i> 1999	Eau chlorée colorée et eau non chlorée	1,14 (0,99-1,31)
Bove <i>et al.</i> (1995) ii	THMT >80 µg/L et <20 µg/L	1,04 (0,58-1,76) ^a
Bove <i>et al.</i> (1995) i	THMT >80 µg/L et <20 µg/L	1,57 (1,23-1,99) ^a
Aschengrau <i>et al.</i> (1993)	Malformations majeures : chloration et chloramination – eau de surface seulement	1,05 (0,7-2,1)

^a Intervalle de confiance à 90 %

*significatif selon l'intervalle de confiance à 95 %

Figure 17 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur tous les types d'anomalies congénitales et l'exposition aux SPD par chloration

Anomalies cardiovasculaires



Rapport de cotes (1,0 = absence d'association)

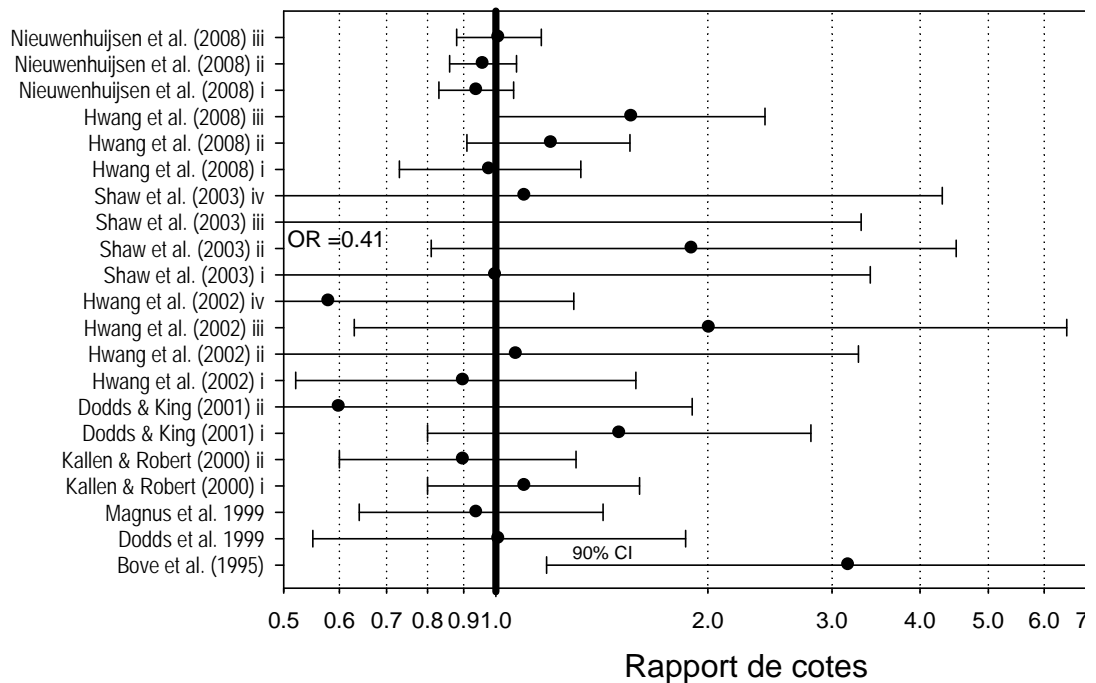
Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Nieuwenhuijsen et al. (2008) ii	Anomalies CV majeures : teneurs BROMT élevées et faibles	1,13 (0,93-1,37)
Nieuwenhuijsen et al. (2008) i	Anomalies CV majeures : teneurs THMT élevées et faibles	0,96 (0,78-1,17)
Chisholm et al. (2008) ii	Anomalies CV : teneurs THMT moyennes et faibles	1,00 (0,55-1,81)
Chisholm et al. (2008) i	Anomalies CV : teneurs THMT élevées et faibles	1,62 (1,04-2,51)*
Shaw et al. (2003) ii	Malf. conotroncales : BDCM >9,6 µg/L et <9,6 µg/L	0,84 (0,50-1,4)
Shaw et al. (2003) i	Malf. conotroncales : chloroforme >15 µg/L et <15 µg/L	1,1 (0,66-1,8)
Cedergren et al. (2002)	Malf. cardiaques : THMT >10 µg/L et <10 µg/L	1,30 (1,08-1,56)*
Hwang et al. (2002) ii	Malf. cardiaques : eau non chlorée moyennement colorée et eau non chlorée peu colorée	1,34 (0,98-1,85)
Hwang et al. (2002) i	Malf. cardiaques : eau chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	1,35 (0,89-2,06)
Dodds et King (2001) ii	Anomalies CV : BDCM ≥20 µg/L et <5 µg/L	0,3 (0,2-0,7) ^a
Dodds et King (2001) i	Anomalies CV : chloroforme ≥100 µg/L et <50 µg/L	0,7 (0,5-1,0) ^a
Kallen et Robert (2000) ii	Malf. cardiaques : dioxyde de chlore et pas de chloration	0,9 (0,7-1,1)
Kallen et Robert (2000) i	Malf. cardiaques : hypochlorite de Na (chlore liquide) et pas de chloration	1,1 (0,9-1,3)
Magnus et al. (1999)	Principales malf. CV : eau chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	1,05 (0,76-1,46)
Dodds et al. (1999)	Principales malf. CV : THMT ≥100 µg/L et <50 µg/L, 2 premiers mois de grossesse	0,77 (0,57-1,04) ^a
Bove et al. (1995)	Principales malf. CV : THMT >80 µg/L et ≤20 µg/L	1,83 (0,97-3,29) ^b

^a Risque relatif corrigé

^b Intervalle de confiance à 90 %

Figure 18 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les anomalies cardiovasculaires et l'exposition aux SPD par chloration

Fissures congénitales



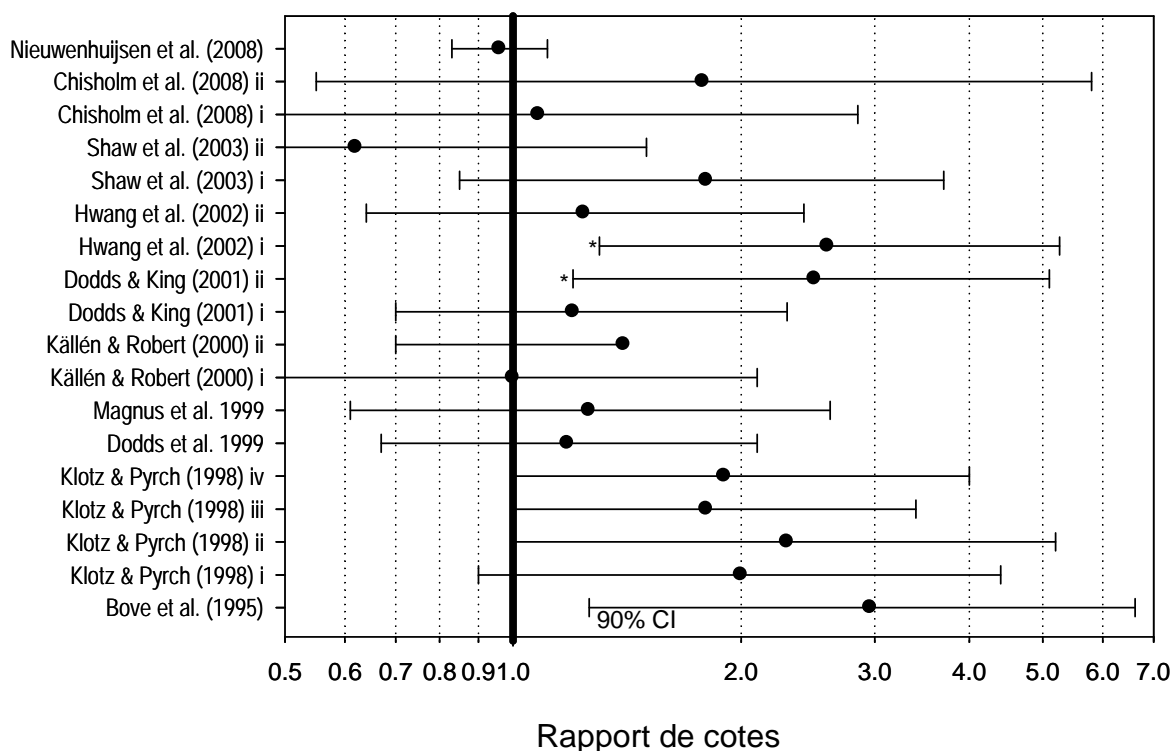
Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) iii	Fente labio-palatine : teneurs en bromoforme élevée (6,7±3,2) et faible (0,9±0,5 µg/L)	1,01 (0,88–1,16)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) ii	Fente labio-palatine : teneurs en BROMT élevée (28±8 µg/L) et faible (6,6±2,4 µg/L)	0,96 (0,86–1,07)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) i	Fente labio-palatine : teneurs en THMT élevée (72±10 µg/L) et faible (16±8,7 µg/L)	0,94 (0,83–1,06)
Hwang <i>et al.</i> (2008) iii	Fente palatine : THMT ≥20 µg/L et 0-4 µg/L	1,56 (1,00–2,41)
Hwang <i>et al.</i> (2008) ii	Fente labiale avec ou sans palais : THMT 10-19 µg/L et 0-4 µg/L	1,20 (0,91–1,55)
Hwang <i>et al.</i> (2008) i	Fente labiale avec ou sans palais : THMT ≥20 µg/L et 0-4 µg/L	0,98 (0,73–1,32)
Shaw <i>et al.</i> (2003) iv	Fente labio-palatine multiple : THMT ≥75 µg/L et 0-74 µg/L	1,10 (0,28–4,3)
Shaw <i>et al.</i> (2003) iii	Fente palatine multiple : THMT ≥75 µg/L et 0-74 µg/L	0,41 (0,05–3,3)
Shaw <i>et al.</i> (2003) ii	Fente labio-palatine isolée : THMT ≥75 µg/L et 0-74 µg/L	1,90 (0,81–4,5)
Shaw <i>et al.</i> (2003) i	Fente palatine isolée : THMT ≥75 µg/L et 0-74 µg/L	1,00 (0,32–3,4)
Hwang <i>et al.</i> (2002) iv	Fente labio-palatine : eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	0,58 (0,26–1,29)
Hwang <i>et al.</i> (2002) iii	Fente labiale : eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	2,01 (0,63–6,46)
Hwang <i>et al.</i> (2002) ii	Fente palatine : eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	1,07 (0,35–3,27)
Hwang <i>et al.</i> (2002) i	Fente orale : eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	0,90 (0,52–1,58)
Dodds et King (2001) ii	Fissures variées : BDCM ≥20 µg/L et <5 µg/L	0,60 (0,2–1,9) ^a
Dodds et King (2001) i	Fissures variées : chloroforme ≥100 µg/L et <50 µg/L	1,50 (0,8–2,8) ^a
Kallen et Robert (2000) ii	Fente faciale : dioxyde de chlore et pas de chloration	0,90 (0,6–1,3)
Kallen et Robert (2000) i	Fente faciale : hypochlorite de sodium (chlore liquide) et pas de chloration	1,10 (0,8–1,6)
Magnus <i>et al.</i> (1999)	Fente orale : eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	0,94 (0,64–1,42)
Dodds <i>et al.</i> (1999)	Fente labio-palatine : THMT ≥100 µg/L et < 50 µg/L, deux premiers mois	1,01 (0,55–1,86)
Bove <i>et al.</i> (1995)	Fente orale : THMT >100 µg/L et ≤20 µg/L	3,17 (1,18–7,26)

^a Risque relatif corrigé

^b Intervalle de confiance à 90 %

Figure 19 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les fissures congénitales et l'exposition aux SPD par chloration

Anomalies du SNC, y compris les ATN et le spina-bifida



Étude	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008)	ATN ^d : teneurs bromoforme élevée (6,7 µg/L) et faible (0,9 µg/L)	0,96 (0,83–1,11)
Chisholm <i>et al.</i> (2008) ii	SN ^a : teneurs THMT moyenne (109 µg/L de moy.) et faible (54 µg/L de moy.)	1,78 (0,55–5,80)
Chisholm <i>et al.</i> (2008) i	SN ^a : teneurs THMT élevée (137 µg/L de moy.) et faible (54 µg/L de moy.)	1,08 (0,41–2,85)
Shaw <i>et al.</i> (2003) ii	Étude 1 – ATN : THMT ≥75 µg/L et 0 µg/L	0,62 (0,26–1,5)
Shaw <i>et al.</i> (2003) i	Étude 2 – ATN : THMT 50-74 µg/L et 0 µg/L	1,8 (0,85–3,7)
Hwang <i>et al.</i> (2002) ii	Eau chlorée moyennement colorée et eau non chlorée peu colorée	1,24 (0,64–2,42)
Hwang <i>et al.</i> (2002) i	Eau non chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	2,60 (1,30–5,26)*
Dodds et King (2001) ii	BDCM : ≥20 µg/L et <5 µg/L	2,5 (1,2–5,1) ^b
Dodds et King (2001) i	Chloroforme : ≥100 µg/L et <50 µg/L	1,2 (0,7–2,3)
Källén et Robert (2000) ii	SB ^c : hypochlorite de sodium (chlore liquide) et pas de chloration	1,4 (0,7–1,4)
Källén et Robert (2000) i	SB ^c : dioxyde de chlore et pas de chloration	1,0 (0,5–2,1)
Magnus <i>et al.</i> (1999)	ATN ^d : eau chlorée colorée et eau non chlorée	1,26 (0,61–2,62)
Dodds <i>et al.</i> (1999)	ATN ^d : THMT ≥100 µg/L et <50 µg/L, conception ±1 mois	1,18 (0,67–2,10) ^b
Klotz et Pyrch (1998) iv	ATN ^d : THMT ≥40 µg/L et <5 µg/L ^e	1,9 (1,0–4,0)
Klotz et Pyrch (1998) iii	ATN ^d : eau de surface et eaux souterraines ^e	1,8 (1,0–3,4)
Klotz et Pyrch (1998) ii	ATN ^d : THMT ≥40 µg/L et < 5 µg/L ^f	2,3 (1,0–5,2)
Klotz et Pyrch (1998) i	ATN ^d : eau de surface et eaux souterraines ^f	2,0 (0,9–4,4)
Bove <i>et al.</i> (1995)	ATN ^d : THMT >80 µg/L et <52 µg/L	2,96 (1,26–6,62) ^g

^a SN : malformations du système nerveux; ^b Risque relatif corrigé; ^c SB : spina-bifida; ^d ATN : anomalie du tube neural.

^e Analyse ajustée en fonction de l'échantillon d'eau du robinet prélevé un an après la période critique (~4 mois après la naissance).

^f Analyse ajustée en fonction des données de surveillance publiques de la période critique (jusqu'à 4 semaines de gestation).

^g Intervalle de confiance à 90 %.

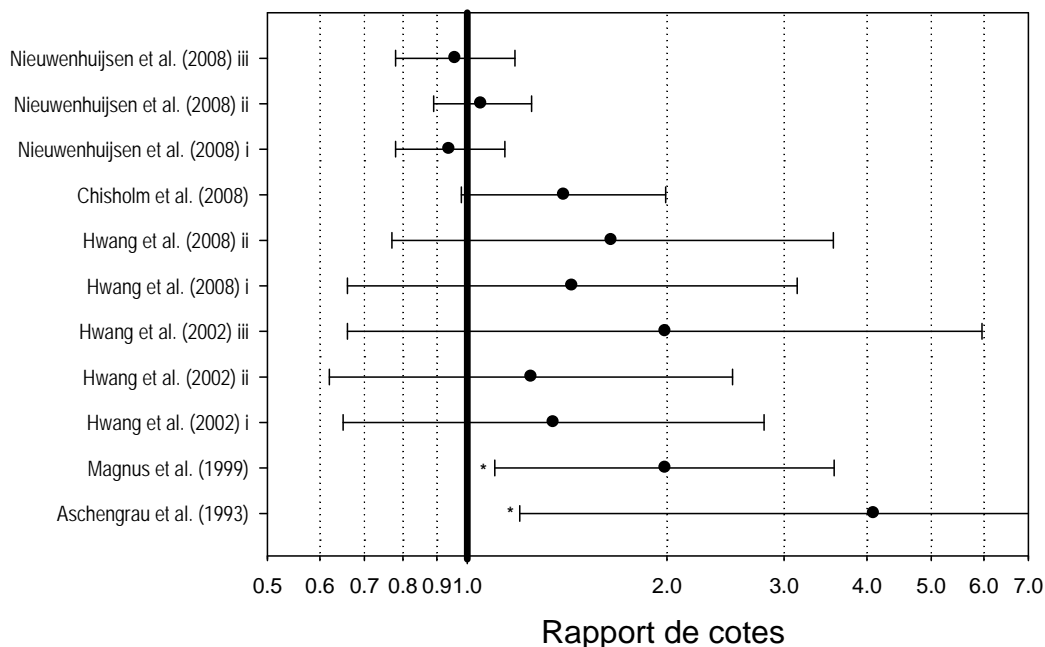
Figure 20 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les anomalies du SNC, y compris les anomalies du tube neural et le spina-bifida, et l'exposition aux SPD par chloration

Dans le cas des malformations de l'appareil urinaire (figure 21), deux des six études recensées ont signalé une association significative. Aschengrau et al. (1993) ont obtenu un RC de 4,1 (IC = 1,2-14,1) en comparant l'exposition à l'eau chlorée et à l'eau traitée à la chloramine et Magnus et al. (1999), un RC de 1,99 (IC = 1,10-3,57) en comparant l'exposition à l'eau chlorée très colorée et à l'eau non chlorée peu colorée. Compte tenu de l'ambiguïté des mesures de l'exposition et de la largeur des intervalles de confiance, l'étude de Aschengrau et al. (1993) est peu probante quant à l'existence d'une association causale entre les anomalies de l'appareil urinaire et les SPD par chloration. L'étude de Magnus et al. (1999), qui a porté sur 122 cas de malformations urinaires et a mesuré l'exposition de manière imprécise, est beaucoup moins convaincante que celle de Nieuwenhuijsen et al. (2008), qui n'a pourtant démontré aucune association significative entre ce type d'anomalies et l'une des trois mesures particulières de l'exposition aux SPD après avoir analysé 5 063 cas de malformations urinaires.

Au chapitre des malformations de l'appareil respiratoire (figure 22), une seule des cinq études répertoriées, à savoir celle de Aschengrau et al. (1993), rapporte une association significative (RC = 3,20, IC = 1,1-9,5) établie en comparant l'exposition à l'eau chlorée et à l'eau traitée à la chloramine. Compte tenu de l'ambiguïté des mesures de l'exposition et de la largeur des intervalles de confiance, l'étude de Aschengrau et al. (1993) est peu probante quant à l'existence d'une association causale entre les malformations de l'appareil respiratoire et les SPD par chloration.

Dans l'ensemble, les résultats des études épidémiologiques sur les anomalies congénitales n'appuient pas l'existence d'une relation causale entre l'exposition aux SPD par chloration et l'une ou l'autre des anomalies congénitales. Nieuwenhuijsen et al. (2008), responsables de la plus vaste étude réalisée sur le lien éventuel entre les SPD par chloration et certaines anomalies congénitales, résument brillamment l'état de la preuve de ce lien dans les termes suivants : « On ne connaît actuellement aucun mécanisme biologique plausible par lequel les sous-produits de la chloration causeraient des anomalies congénitales, particulièrement à faible concentration. La décision de réduire au minimum les concentrations des sous-produits de la chloration dans les réseaux d'eau publics en éliminant les matières organiques précurseurs et de maintenir simultanément un niveau adéquat de protection de la population grâce à la désinfection semble fondée compte tenu des effets nocifs possibles de ces sous-produits sur la reproduction (Nieuwenhuijsen et al., 2000a, b, c). L'OMS soutient résolument que le niveau élevé de protection assuré par la désinfection ne devrait jamais être compromis par des tentatives de réduction des concentrations de sous-produits de la désinfection; nos données appuient cette position. » [traduction libre]

Malformations de l'appareil urinaire



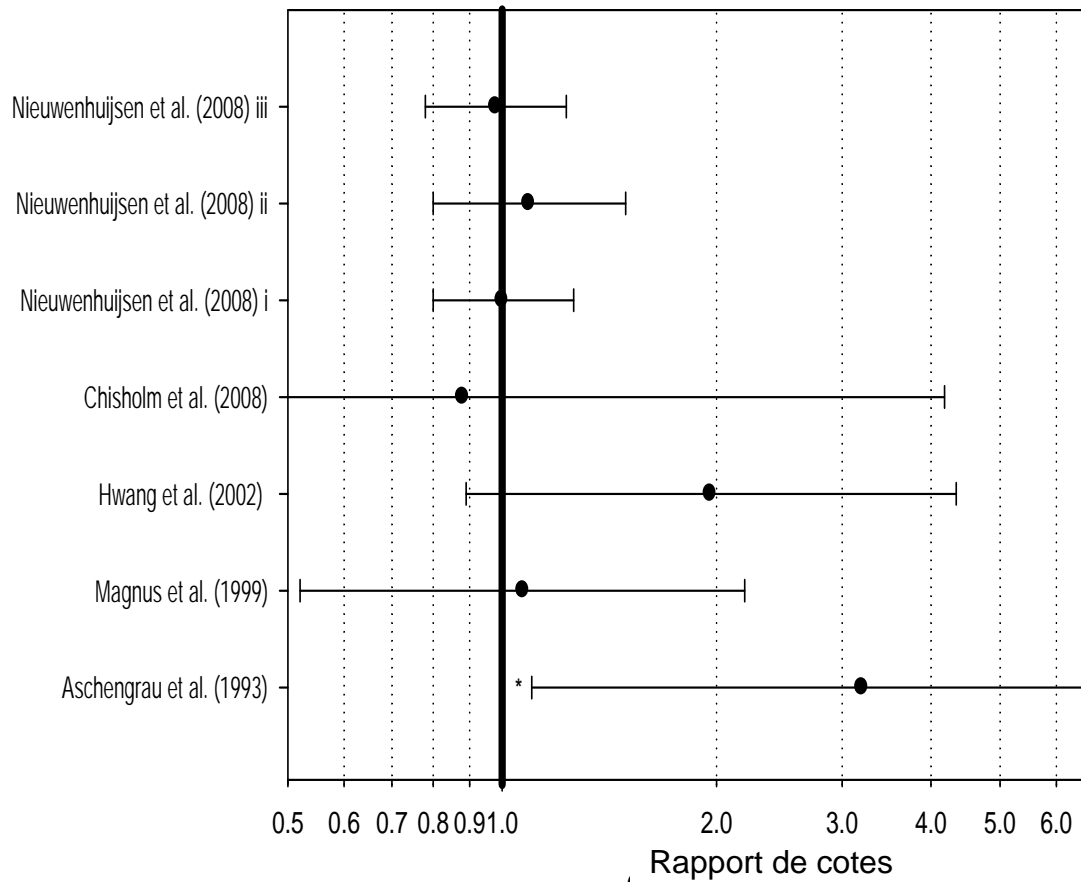
Étude	Expositions comparées	RC corrigé (à 95 %)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) iii	Bromoforme élevé (6,7±3,2 µg/L) et faible (0,9±0,5 µg/L)	0,96 (0,78-1,18)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) ii	BromT élevé (28,3±8,4 µg/L) et faible (6,6±2,4 µg/L)	1,05 (0,89-1,25)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) i	THMT élevés (72,2±10,1 µg/L) et faibles (16,4±8,7 µg/L)	0,94 (0,78-1,14)
Chisholm <i>et al.</i> (2008) ii	THMT élevés (moyenne de 137 µg/L) et faibles (moy. 54 µg/L)	1,40 (0,98-1,99)
Hwang <i>et al.</i> (2008) ii ^a	THMT faibles (5-9 µg/L) et teneur la plus basse de THMT (0-4 µg/L)	1,65 (0,77-3,56)
Hwang <i>et al.</i> (2008) i ^a	THMT élevés (>20 µg/L) et teneur la plus basse de THMT (0-4 µg/L)	1,44 (0,64-3,14)
Hwang <i>et al.</i> (2002) iii ^a	Eau chlorée colorée et eau non chlorée peu colorée	1,99 (0,66-5,96)
Hwang <i>et al.</i> (2002) ii	Eau non chlorée, moyennement colorée et eau non chlorée peu colorée	1,25 (0,62-2,51)
Hwang <i>et al.</i> (2002) i	Eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	1,35 (0,65-2,80)
Magnus <i>et al.</i> 1999	Eau chlorée très colorée et eau non chlorée eau colorée	1,99 (1,10-3,57)
Aschengrau <i>et al.</i> (1993)	Eau chlorée et eau chloraminée	4,1 (1,2-14,1)

^a Malformations obstructives de l'appareil urinaire.

* Valeur significative avec un intervalle de confiance à 95 %.

Figure 21 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les malformations de l'appareil urinaire et l'exposition aux SPD par chloration

Malformations de l'appareil respiratoire



Reference	Expositions comparées	RC corrigé (IC à 95 %)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) iii	Bromoforme élevé (6,7±3,2 µg/L) et faible (0,9±0,5 µg/L)	0,98 (0,78–1,23)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) ii	BromT élevé (28,3±8,4 µg/L) et faible (6,6±2,4 µg/L)	1,09 (0,80–1,49)
Nieuwenhuijsen <i>et al.</i> (2008) i	THMT élevés (72,2±10,1 µg/L) et faibles 16,4±8,7 µg/L)	1,00 (0,80–1,26)
Chisholm <i>et al.</i> (2008)	THMT élevés (137 µg/L de moy.) et faibles (54 µg/L de moy.)	0,88 (0,18–4,18)
Hwang <i>et al.</i> (2002)	Eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	1,96 (0,89–4,34)
Magnus <i>et al.</i> (1999)	Eau chlorée très colorée et eau non chlorée peu colorée	1,07 (0,52–2,19)
Aschengrau <i>et al.</i> (1993)	Eau chlorée et eau chloraminée	3,20 (1,1–9,5)*

* Valeur significative avec un intervalle de confiance à 95 %.

Figure 22 Résumé des résultats des études épidémiologiques sur les malformations de l'appareil respiratoire et l'exposition aux SPD par chloration

4.

GESTION DES RISQUES ET INCERTITUDE EN SANTÉ PUBLIQUE

La gestion des risques a été succinctement présentée à la section 1.5 du document en tant que « réponse concrète à un problème identifié visant à abaisser les risques à des niveaux tolérables ». Elle consisterait donc à prendre des décisions judicieuses dans un contexte d'incertitude inévitable.

Au début, l'évaluation des risques et la gestion des risques (NRC 1983) ont été interprétées à tort comme étant deux processus distincts devant être hermétiquement séparés l'un de l'autre. Cette fausse conception s'appuyait sur la volonté d'éviter que des interférences politiques n'altèrent le jugement scientifique que requiert toute évaluation des risques. Cependant, une lecture attentive des orientations énoncées dans le document fondateur appelé « Livre rouge » (NRC, 1983) révèle le rôle essentiel des jugements faits sur base scientifique lorsqu'il s'agit de composer avec les incertitudes propres à la démarche d'évaluation des risques environnementaux.

Le *Livre rouge* a façonné la plupart des règles de pratique du domaine depuis un quart de siècle. Sa parution a été suivie de plusieurs autres ouvrages sur la manière dont l'évaluation et la gestion des risques environnementaux devraient être menées (NRC, 1994; NRC, 1996; P/CCRARM, 1997; enHealth, 2002). On y précisait l'interaction indispensable entre les deux démarches, notamment le rôle des gestionnaires des risques dans la détermination et la caractérisation des problèmes sur lesquels l'évaluation des risques devrait se concentrer, et l'interaction inévitable entre les gestionnaires des risques et la formulation des orientations scientifiques. L'interface science-politique doit prendre en compte les problèmes de l'attribution du fardeau de la preuve et de la définition de la norme de preuve. Tel qu'énoncé à la section 1.5.6, la partie chargée de la preuve accepte – explicitement ou implicitement – la responsabilité de résoudre l'incertitude. Cette responsabilité implique habituellement la formulation d'hypothèses fondées sur des orientations scientifiques afin de combler les lacunes de connaissances toujours présentes. Idéalement, les choix fondés sur des orientations scientifiques devraient être revus en profondeur par des experts scientifiques pour veiller à ce qu'ils ne contredisent pas les connaissances éprouvées. Lorsque le savoir n'est pas fiable pour servir de base de décision, les choix doivent être faits en fonction du degré de prudence fixé par les décideurs. Ce principe a été reconnu de la manière suivante par l'EPA dans son document de refonte de ses pratiques d'évaluation et de gestion des risques (USEPA, 2004) : « L'EPA entend protéger adéquatement la santé publique et environnementale en s'assurant que les risques ne sont pas susceptibles d'être sous-estimés. Cependant, comme les points de vue sur ce qui constitue une protection « adéquate » peuvent diverger, certains considéreront que l'évaluation des risques assurant un niveau de protection donné est « excessivement prudente » (c.-à-d. que les risques sont surestimés) alors que d'autres seront d'avis que la démarche est « insuffisamment prudente » (les risques sont alors sous-estimés). » [traduction libre]

La seule recommandation sûre pouvant être donnée en la matière est que les décideurs doivent pleinement comprendre et assumer le niveau de prudence inscrit dans les hypothèses de gouvernance environnementale choisies pour pallier les incertitudes inévitables de l'évaluation des risques et être prêts à communiquer ouvertement le motif de précaution aux personnes qui devront composer avec les décisions prises. La crédibilité du processus de prise de décision pourrait bien pâtir de la dissimulation du

caractère incertain d'un choix derrière le paravent de l'incertitude scientifique. Elle sera en revanche accrue chaque fois qu'une décision prise dans un contexte de grande incertitude sera honnêtement présentée comme une décision entourée de beaucoup de prudence.

4.1 Caractérisation de l'incertitude

Dans les années 1990, il a été admis que l'incertitude, qui joue sur la difficulté de quantifier précisément les risques associés à un scénario concret, est déterminée par deux sources distinctes et différentes. La variabilité et le caractère parcellaire des connaissances sont en effet responsables de l'incertitude globale entourant les paramètres utilisés pour évaluer le risque.

4.1.1 Variabilité

La variabilité rend compte de l'hétérogénéité intrinsèque de la valeur des paramètres susceptibles d'être comptabilisés dans l'estimation du risque. Les calculs visant à établir une CMA, par exemple, requièrent une valeur de poids corporel (généralement 70 kg pour un adulte). Or le poids varie d'un jour à l'autre chez un sujet donné et, il va sans dire, d'une personne à l'autre. Cette variabilité engendre une incertitude dans les calculs, car il faut déterminer la valeur à utiliser parmi toutes les valeurs mesurées. On peut décider sur une base scientifique d'utiliser une estimation statistique pour une population donnée (p. ex., une moyenne, une médiane, une valeur moindre pour les femmes ou les enfants). Aucune valeur choisie n'est plus « correcte » ou « vraie » qu'une autre valeur aussi valide. La valeur choisie relève d'une orientation scientifique, qui déterminera nécessairement le résultat des calculs et, en fin de compte, toute décision de gestion des risques fondée sur ces calculs. Par ailleurs, la réponse étant susceptible de varier davantage au sein d'une population d'individus, la variabilité d'une personne à l'autre est habituellement couverte par l'application d'un facteur d'incertitude de 10 au calcul d'une DRf ou d'une DJA basé sur les résultats des expériences toxicologiques sur l'animal.

La méthode de simulation de Monte-Carlo a été utilisée pour évaluer les risques propres à un site et mieux renseigner les décideurs quant à l'impact de la variabilité des paramètres sur les estimations de risque. Cette méthode consiste à remplacer dans toutes les équations de calcul les paramètres variables par des distributions de probabilités, qui représentent la variabilité observée pour chacun des paramètres. Elle permet de répéter le calcul un grand nombre de fois (généralement plus d'un millier de fois) avec des valeurs distinctes – pour chaque paramètre et chaque simulation – tirées aléatoirement dans la distribution fournie pour le paramètre. Le résultat d'une telle simulation est donc une distribution de probabilités du paramètre calculé reflétant la variabilité combinée des paramètres d'entrée. Les méthodes de Monte-Carlo n'ont pas encore été adoptées pour déterminer les CMA des paramètres relatifs à l'eau potable.

4.1.2 Incertitude par manque de connaissances

L'incertitude par manque de connaissances ou « incertitude véritable » correspond aux situations dans lesquelles la vraie valeur est inconnue, en raison de l'insuffisance des connaissances sur les mécanismes naturels en jeu. Elle diffère de la variabilité, qui peut

être mesurée au besoin, mais ne peut être modifiée quelle que soit la situation étudiée (la variabilité est une donnée de fait). Il est possible de réduire l'incertitude véritable d'une situation particulière en orientant la recherche sur le problème à résoudre afin de mieux cerner les mécanismes en cause. Il est cependant évident que la capacité de réduire cette incertitude est limitée dans beaucoup de domaines clés. Ces limites tiennent au temps et aux ressources qu'il est possible de consacrer à l'étude des problèmes. Dans certains domaines cruciaux, comme le choix d'un modèle dose-réponse pour les faibles expositions (adapté à l'étude de risques nettement moindres que ceux engendrés expérimentalement), aucune réponse sûre ne devrait surgir des recherches qui seront menées dans un avenir prévisible, quelle que soit leur intensité. Le processus décisionnel devra donc se fonder sur des hypothèses scientifiques qui comblent les lacunes de connaissances (p. ex., le modèle LSM pour estimer le CRC).

Les méthodes de Monte-Carlo peuvent également être appliquées pour tenir compte de l'incertitude véritable, une distribution des valeurs plausibles pouvant alors être proposée au lieu d'une valeur unique fondée sur une hypothèse scientifique de gouvernance. Lorsque de telles méthodes sont utilisées à cette fin, il importe d'admettre que l'incertitude liée aux connaissances intervient dans une dimension différente de celle de la variabilité, et Hoffman et Hammonds (1994) suggèrent de représenter l'incertitude combinée aux décideurs au moyen d'une simulation bidimensionnelle. Malgré le mérite des méthodes de Monte-Carlo au plan de la clarté conceptuelle, leur complexité s'est révélée un frein à leur adoption pour le processus décisionnel en matière de gestion des risques comme l'établissement des CMA.

4.1.3 Erreurs de types 1, 2 et 3

Le problème des erreurs de décision a été exposé à la section 1.5.6 : il y a été expliqué que, dans un contexte et un état des connaissances donnés, les mesures prises pour éviter les erreurs de type 1 (faux positifs, par excès de prudence) entraînent inévitablement une plus forte probabilité de commettre des erreurs de type 2 (faux négatifs, par manque de prudence) et réciproquement. Les dangers très rares (c.-à-d. qui présentent des risques de survenue très faibles) posent également problème. Leur gestion occasionne en effet une augmentation du nombre d'erreurs de type 1, car la proportion de données probantes de type faux positifs pour des événements très peu probables va nécessairement croître (Hrudey et Leiss, 2003). Lorsque tous les mécanismes de dommages (à long et court termes, directs et indirects) sont considérés, une démarche trop axée sur la prévention des erreurs de type 1 ou de type 2, en appliquant des mesures extrêmes, aura des conséquences néfastes. Par ailleurs, les erreurs de type 3 (résolution du mauvais problème) devraient demeurer une préoccupation dans tous les cas.

En ce qui concerne les SPD présents dans l'eau potable, il est avéré que la chloration peut engendrer la formation de 600 substances chimiques et plus. Or, un nombre relativement petit d'entre elles a été caractérisé et les études toxicologiques sur les diverses voies d'absorption révèlent que bon nombre de SPD connus, sinon la plupart, peuvent provoquer des effets néfastes. La difficulté vient du fait que la plupart sinon la totalité des SPD par chloration produisent des effets toxiques mesurables chez les animaux de laboratoire à des doses très supérieures (généralement de plus de 10^2 à plus de 10^4 fois) aux niveaux auxquels les usagers d'une source d'eau potable désinfectée de qualité raisonnable risquent vraisemblablement d'être exposés. En l'absence d'un mécanisme

d'action sans seuil plausible pour ces substances, qui justifierait de penser que des niveaux d'exposition encore plus faibles présentent un risque (de cancer, p. ex.) inacceptablement élevé, on peut difficilement établir le caractère nocif des SPD pour la santé humaine à partir des données toxicologiques dont on dispose actuellement. Cette conclusion tient la route, même si l'on fait l'hypothèse que les effets de plusieurs contaminants présents en faibles concentrations se cumulent pour engendrer un effet équivalant à une concentration de contaminants très supérieure. Il existe à l'heure actuelle peu de données probantes sur l'existence d'une action synergique importante associée aux SPD par chloration connus capable d'engendrer un effet multiplicatif, et l'accumulation d'effets n'est envisageable que pour les SPD agissant selon un mode de toxicité similaire.

Les données épidémiologiques humaines, par contre, indiquent des hausses mesurables (RC de 1,2 à 2 suggérant une augmentation de 20 à 100 % des cas de cancer prévus) de la fréquence de certains effets nocifs reliés à l'exposition des populations aux SPD par chloration. Cette hausse potentielle de l'incidence des effets nuisibles au sein d'une population exposée constitue assurément un enjeu de santé publique, particulièrement si un ou plusieurs effets s'y produisent fréquemment. Cependant, même dans le cas d'effets rares – moins prioritaires en santé publique – un risque individuel multiplié par deux serait jugé inacceptable par la majorité.

Pour évaluer la preuve et décider d'une gestion des risques appropriée, il est essentiel de vérifier que les données épidémiologiques sont suffisamment probantes pour indiquer un lien causal – plutôt qu'une association accidentelle – entre exposition et effet. Dans le contexte de l'épidémiologie d'observation, où aucune des études citées ne pourrait être menée sous forme d'essai clinique pour des raisons pratiques et éthiques évidentes, les associations fortuites et erronées (RC statistiquement significatif, intervalle de confiance excluant 1,0) sont à redouter. Dans une cohorte rétrospective (étude beaucoup moins probante que l'essai clinique à cause de l'évaluation restreinte de l'exposition individuelle), par exemple, Hwang et al. (2002) ont trouvé un RC apparemment très élevé de 2,60 (IC = 1,30-5,26) pour les anomalies du tube neural, qu'ils ont cependant obtenu en comparant des mères exposées à de l'eau **non chlorée** très colorée et des mères exposées à de l'eau **non chlorée** peu colorée. La chloration associée à une forte coloration, par contre, a donné un RC de 0,68 (IC = 0,24-1,95) qui semblait protecteur. Ces exemples montrent que les estimations du risque tirées d'études d'observation qui ne manifestent clairement aucune association causale impliquant des SPD par chloration peuvent fréquemment s'éloigner de la valeur 1,0.

Le fait que la gestion des risques d'exposition aux SPD présents dans l'eau potable se distingue de la gestion des autres risques liés à la qualité de l'eau est établi par une pléthore d'expériences et de preuves directes ou indirectes montrant que les insuffisances de désinfection de l'eau potable rendent les consommateurs malades. Il ne s'agit pas ici de probabilités, mais bien d'événements épidémiologiques certains dont seuls le moment, les pathogènes en cause et l'effectif touché restent à déterminer. L'inévitabilité du risque lié à l'eau non désinfectée découle de l'ubiquité des sources de pathogènes. En effet, les germes susceptibles d'infecter les personnes qui ingèrent cette eau se trouvent aussi bien dans les déchets fécaux humains que chez les animaux domestiques, le bétail et la faune sauvage. Par conséquent, la contamination de l'eau potable par des pathogènes est une éventualité de probabilité relativement élevée. La gestion des risques doit donc concilier

la certitude acquise que la désinfection de l'eau potable réduit le risque de maladies microbiennes (qui sont rarement fatales, parfois accompagnées de lourdes conséquences chroniques et majoritairement handicapantes pour les personnes en bonne santé) et le degré de certitude nettement plus faible à l'égard des risques possiblement plus élevés que pourraient poser les SPD par chloration (p. ex., le cancer).

4.2 Options de gestion des risques

Le défi des différentes stratégies de gestion des risques associés aux SPD par chloration découlant du compromis exposé ci-dessus a consisté à rechercher des procédés de substitution à la chloration ou à modifier la pratique de la chloration pour réduire la formation des SPD les plus courants (habituellement visés par la réglementation) tels que les THM. Il est cependant ardu de remplacer tout simplement la chloration par un autre procédé de désinfection.

Les SPD réglementés sont reconnus aujourd'hui par la plupart des spécialistes de la question comme étant des indicateurs de la présence d'autres SPD, plutôt que comme les agents causals probables des effets néfastes à la santé suggérés par certaines études épidémiologiques. La visée implicite de tout changement de procédé de désinfection dans le but d'abaisser les teneurs d'un SPD réglementé est que cette mesure permette également de réduire les teneurs des autres SPD. Malheureusement, cet objectif ne s'est pas matérialisé dans plusieurs cas significatifs. Le recensement des SPD émergents effectué par Krasner et al. en 2006 a révélé que les teneurs de certains de ces sous-produits augmentaient avec des procédés réduisant la création des SPD réglementés : les acides et les THM iodés ont montré une plus grande concentration à la suite du traitement à la chloramine : la présence d'halonitrométhane (HNM) et d'haloaldéhydes (HA) était favorisée par la préozonation; les teneurs des composés de MX hautement mutagènes étaient anormalement élevées en présence de dioxyde de chlore; et la formation de nitrosamines fortement cancérigènes était favorisée par le traitement à la chloramine. Tous ces cas constituent un problème, car les SPD émergents décelés dont les teneurs s'élèvent avec les procédés remplaçant la chloration traditionnelle sont considérablement plus toxiques que les SPD réglementés raréfiés grâce à l'adoption de nouveaux procédés.

Étant donné qu'un agent causal crédible doit être identifié pour les effets néfastes à la santé humaine potentiellement liés à une cause par des études épidémiologiques, nous en sommes rendus à évaluer les autres procédés de désinfection en fonction de leur potentiel de réduction des SPD substitutifs et réglementés, qui ne sont généralement pas associés à un risque de santé publique.

L'unique autre option de gestion des risques qui permet d'éviter la grande incertitude entourant les SPD à contrôler consisterait peut-être à prendre des mesures de réduction des précurseurs des SPD dans la source d'eau, c'est-à-dire les MON essentiellement. De telles mesures, si elles ne font pas appel à un procédé chimique qui ajoute d'autres précurseurs (p. ex., un coagulant), devraient limiter la synthèse de nouveaux SPD et, par conséquent, l'apparition d'autres risques liés aux SPD.

4.3 Le public et la gestion des risques sanitaires

Il va sans dire que le contrôle des SPD par chloration dans l'eau potable vise à réduire le risque sanitaire qui peut être associé à un ou plusieurs de ces sous-produits. En cela, ce contrôle est conforme au principe fondateur de la pratique en santé publique, qui consiste à mettre l'accent sur la prévention des maladies. Lorsqu'une incertitude substantielle existe, comme avec les SPD par chloration, la prudence – judicieusement dosée – est justifiée par l'ampleur de l'exposition occasionnée dans les réseaux collectifs d'approvisionnement en eau potable. Cependant, les professionnels de la santé publique sont également tenus d'agir prudemment et de manière responsable, c'est-à-dire sans miner la crédibilité de leur pratique ni causer de craintes injustifiées au sein de la population, qui n'est pas nécessairement en mesure de comprendre la nature des incertitudes en jeu ni les niveaux de prudence requis.

La peur des effets sanitaires attribuables aux SPD par chloration a favorisé à plusieurs reprises l'écllosion de maladies hydriques, comme à Creston et Erickson en Colombie-Britannique, Walkerton en Ontario, Bramham en Angleterre, Asikkala en Finlande et Transtrand en Suède (Hrudey et Hrudey, 2004). Ces épisodes constituent autant d'exemples des ratés qu'entraîne la nécessité de concilier les dangers avérés des pathogènes et les dangers possibles des SPD.

La réaction de la population face à la possibilité d'effets nocifs pour la santé associés aux SPD par chloration s'est particulièrement manifestée lors de la couverture médiatique des études épidémiologiques sur les troubles de la reproduction. Après que Waller et al. (1998) aient fait état d'un risque d'avortements spontanés plus élevé chez les femmes consommant plus de cinq verres d'eau froide du robinet contenant 75 µg/L de THM ou davantage, par rapport à celles qui ingéraient de l'eau moins concentrée en THM, les médias ont largement traité des risques associés aux THM pour les enfants à naître aux États-Unis. Le service de santé publique de la ville de Chesapeake en Virginie, par exemple, qui procédait alors à la mise à niveau de son réseau d'aqueduc en fonction de la norme fédérale régissant les THM, a émis un avis demandant aux femmes enceintes de boire de l'eau embouteillée après que le personnel de la station de traitement de l'eau a porté l'étude de Waller et al. (1998) à sa connaissance (Huslin, 2002). Cette tentative de communication d'un risque sanitaire possible s'est soldée par des poursuites entamées contre la municipalité par 214 plaignants pour violation de contrat et de garantie, actes de violence, négligence, nuisance, atteinte directe, infraction à la loi de la protection du consommateur de l'État et fraude (Anon, 2005). Finalement, la ville a été soustraite à l'ensemble des poursuites par la Cour suprême de l'État de Virginie, qui a invoqué les efforts constants des municipalités pour se conformer à la norme régissant les THM4. Il n'en demeure pas moins que toutes les parties impliquées ont été très éprouvées financièrement et moralement par des procédures qui auraient probablement été jugées infondées après la publication de l'étude de Savitz et al. (2005, 2006). En effet, contredisant les travaux de Waller et al. (1998), cette étude concluait à l'absence de risque d'avortements spontanés attribuables aux THM4. Il n'est pas difficile d'imaginer le fardeau émotionnel que les poursuites ont imposé aux parties concernées. À titre d'exemple, un cas est présenté ci-dessous (Huslin, 2002).

Annette Spaven avait déjà trois enfants lorsqu'elle découvrit qu'elle était enceinte il y a quatre ans.

Son mari et elle furent surpris, mais se réjouirent à l'idée d'accueillir un autre enfant dans leur maison de Chesapeake en Virginie. Ainsi, après une fausse-couche pendant le premier trimestre, le couple décida de tenter une autre grossesse.

Six mois plus tard, Annette, âgée de 38 ans, perdit à nouveau son bébé.

« Je me suis demandée si j'avais un problème », dit-elle.

À la même période, deux femmes vivant dans le même immeuble d'habitation subirent également une fausse-couche. De l'autre côté de la ville, une femme mit au monde un garçon qui mourut peu après la naissance. Pendant plus d'une décennie, ces parents éplorés de Chesapeake et d'autres se demandèrent pourquoi ils n'avaient pu mener leur grossesse à terme.

Aujourd'hui, beaucoup se demandent également si la perte des bébés ne serait pas simplement due à la consommation d'eau du robinet par les femmes enceintes. La question a troublé la petite ville portuaire, par ailleurs florissante, dès lors que ses habitants eurent vent de la controverse portant sur les produits chimiques présents dans l'eau potable du réseau public. Vingt-cinq femmes poursuivent actuellement la ville et quelque cent soixante-dix autres ont exprimé leur intention d'en faire autant.

Une autre histoire, plus récente, de couverture médiatique d'une étude épidémiologique sur les troubles de la reproduction se déroule dans la ville de Perth, en Australie-Occidentale. L'article de Chisholm et al. (2008) n'avait pas encore paru lorsque les résultats de l'étude ont été rendus publics et que le journal local en a fait état dans un article intitulé « **L'eau du robinet accroît le risque d'anomalies congénitales** » (Guest, 2008). L'article commençait ainsi : « Les sous-produits chimiques dans l'eau du robinet de certains quartiers résidentiels de Perth augmentent le risque d'anomalies congénitales. Les femmes enceintes pourraient avoir à se prémunir du danger, selon les chercheurs responsables de l'étude menée par l'Université d'Australie-Occidentale. » [traduction libre]

Cet article citait par ailleurs le chercheur principal, qui affirmait ce qui suit : « Si des poisons entrent en contact avec le fœtus pendant sa formation, les choses tournent mal. Le développement fœtal est un processus très complexe et la moindre toxine peut en perturber le cours normal. » [traduction libre] Bien qu'un toxicologue de la reproduction ne se formaliserait pas de tels propos, étant donné l'état actuel des connaissances sur la sensibilité du fœtus, l'article semble clairement indiquer que les « poisons » en question sont des SPD, lesquels peuvent faire que « les choses tournent mal », même en infimes quantités.

De tels propos font que toute femme ayant donné naissance à un enfant présentant une anomalie congénitale pourrait trouver la nouvelle pénible à lire, car cette dernière suggère que la mère, si elle a consommé l'eau du réseau public de Perth, pourrait être responsable de l'anomalie. Les professionnels de la santé publique familiarisés avec les médias savent à quel point il est difficile de transmettre un message exact compte tenu des contraintes

journalistiques. Dans ce cas particulier, cependant, on pourrait questionner le motif à la base de la communication du risque.

L'étude de Chisholm et al. (2008) reposait sur des données tirées d'un registre de naissances sur une période de quatre ans. L'issue des grossesses consignée dans ce registre a été rapprochée de 47 échantillons d'eau dans lesquels les teneurs en THM avaient été analysées. L'emplacement des prélèvements a été relié au code postal du lieu de résidence des mères au moment de la naissance. L'âge et le statut socioéconomique maternels ont également été obtenus pour chaque naissance. En fonction de l'analyse des teneurs moyennes de THM4 dans les échantillons recueillis à six dates différentes, la zone d'étude a été divisée en trois régions (teneur faible : $54 \pm 16,6$ µg/L, teneur moyenne : $109 \pm 28,9$ µg/L et teneur élevée : 137 ± 24 µg/L). Les données sur les anomalies congénitales ont été étudiées pour toutes ces anomalies, ainsi que sept catégories d'événements additionnelles. Cette étude de cohorte rétrospective, qui ne comportait pas d'évaluation de l'exposition individuelle (pas de données provenant d'un questionnaire), n'a produit de résultats significatifs que dans deux catégories, soient toutes les anomalies congénitales confondues (RC = 1,22, IC : 1,01-1,48) et les anomalies cardiovasculaires (RC = 1,62, IC : 1,04-2,51).

La figure 17 compare les résultats de six études faisant état de toutes les anomalies congénitales confondues. L'étude de Chisholm et al. (2008) est la première à signaler une association significative entre ces anomalies et les SPD par chloration. Hwang et al. (2002) rapportent une association significative dans une comparaison de groupes exposés à de l'eau non chlorée très colorée et de groupes exposés à de l'eau non chlorée peu colorée (RC = 1,18, IC : 1,02-1,36), cette comparaison ne s'applique cependant manifestement pas aux SPD par chloration, car aucun groupe n'a été exposé à de l'eau chlorée. En 2008, Hwang et al. ont obtenu un RC significatif pour les basses teneurs en THM4 (5-9 µg/L), comparées à des teneurs inférieures (0-4 µg/L), mais pas dans les groupes exposés à des teneurs supérieures, comparés aux groupes les plus faiblement exposés. Les résultats des travaux de Chisholm et al. (2008) sont tout juste significatifs. Combinés aux conclusions négatives des cinq autres études et à la faiblesse méthodologique de l'étude de Chisholm et al. (2008), ces résultats ne constituent pas une base suffisamment solide pour appuyer l'existence d'un lien causal.

La figure 18 compare les résultats de huit études faisant état d'anomalies cardiovasculaires. Chisholm et al. (2008) et Cedergren et al. (2002) ont été les premiers à signaler une association significative entre ces anomalies et les SPD par chloration. La seconde analyse était également une étude de cohorte rétrospective, basée sur un registre de naissances similaire ne comportant pas de données individuelles tirées d'un questionnaire en vue d'améliorer l'évaluation de l'exposition. Elle a révélé un RC de 1,30 (IC : 1,08-1,56) dans la comparaison des groupes exposés à des teneurs de THM4 supérieures à 10 µg/L et inférieures à 10 µg/L. Ces niveaux d'exposition sont considérablement en dessous de la catégorie des faibles teneurs de l'étude de Chisholm et al. (2008), qui a calculé un RC de 1,62 (IC : 1,04-2,51) dans la comparaison des groupes exposés à des teneurs en THM4 élevées à ceux exposés à des teneurs faibles. Ces auteurs n'ont pas observé d'augmentation du risque (RC = 1,0, IC : 0,55-1,81) entre les teneurs moyennes et faibles. Étant donné que les teneurs moyennes en THM4 dans cette étude dépassent largement les teneurs considérées comme hautes dans l'étude de Cedergren et al. (2002), un risque accru d'anomalies cardiovasculaires était prévisible, si les SPD par

chloration avaient réellement un lien causal avec ces anomalies. Plus inquiétant encore pour la signification des conclusions de Chisholm et al. (2008), Dodds et King (2001) ont trouvé un RC de 0,7 (IC : 0,5-1,0) pour des teneurs en THM4 de 100 µg/L, par rapport à des teneurs inférieures à 50 µg/L, et Dodds et al. (1999), un RC de 0,77 (IC : 0,57-1,04) pour une comparaison d'expositions identique.

Ces résultats sont importants, car ils proviennent d'études incluant un suivi rétrospectif un an après la naissance pour la période critique d'exposition aux THM, c'est-à-dire qu'elles fournissent une mesure de l'exposition plus individualisée que celle de Chisholm et al. Malgré cette comparaison, les auteurs n'ont pas analysé leur seul résultat significatif pour une anomalie congénitale particulière à la lumière des résultats contradictoires de Dodds et King (2001) et de Dodds et al. (1999).

Chisholm et al. (2008) situent les études ci-dessus dans une perspective élargie en les caractérisant comme suit : « elles mettent en évidence des effets significatifs pour plusieurs issues non souhaitables de grossesse à des niveaux d'exposition aux THM enregistrés dans des régions urbaines australiennes telles que Perth » [traduction libre]. Ils signalent en outre que Dodds et King (2001) ont établi une association significative entre les anomalies du tube neural et une exposition au BDCM supérieure à 20 µg/L, soit « une teneur de BDCM mesurable dans les réserves d'eau de Perth » [traduction libre]. Chisholm et al. (2008) ne précisent cependant pas qu'ils ont obtenu un RC de 1,08 (IC : 0,41-2,85) pour les anomalies du système nerveux, une valeur qui n'est certes pas significative dans le contexte d'exposition à l'eau potable de Perth. Ainsi, la faiblesse de l'argumentaire de leur étude ne permet aucunement d'établir un lien causal crédible entre exposition et anomalies congénitales.

L'étude de Chisholm et al. (2008), avec sa crédibilité discutable et la couverture médiatique qu'elle a suscitée, constitue un exemple de communication inappropriée des résultats d'une recherche scientifique au grand public. Un journal respectable s'y est probablement intéressé en raison des plus fortes expositions aux THM4 et aux THM bromés qui y étaient étudiées. Cependant, considérant les résultats avancés, le comité de lecture aurait dû insister pour que ces résultats soient analysés à la lumière de l'absence de preuve significative d'une association entre des anomalies congénitales spécifiques et l'exposition aux THM, particulièrement aux fortes teneurs rapportées. Au lieu de cela, l'article semble constituer un bel exemple de biais en faveur de résultats positifs. Le journal a accepté qu'une étude n'ayant décelé, pour l'essentiel, aucune association entre anomalies congénitales et expositions aux THM, dans des circonstances où des taux élevés d'anomalies auraient pu être suspectés, soit présentée comme si elle avait généré des résultats tangibles en faveur d'une telle association. Il est de surcroît troublant de constater que la rédaction du journal a accepté cet article faisant référence à l'étude de Waller et al. (1998), sans mention de l'étude contradictoire de Savitz et al. (2006), qui malgré une nette amélioration de l'évaluation de l'exposition, ne corroborait pas les résultats de Waller et al. (1998). Ces exemples ne convainquent guère de la capacité du processus d'examen par les pairs d'assurer la qualité des articles révisés dans le domaine.

5. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

5.1 Discussion

Depuis les trente dernières années, l'évaluation et la gestion des risques de santé publique « causés par » les SPD par chloration présents dans l'eau potable constituent sans doute le défi le plus complexe avec lequel le secteur du traitement de l'eau potable doit composer dans le monde industrialisé. Évidemment, toute considération des conséquences possibles des SPD au plan de la santé publique doit tenir compte du fait que l'insalubrité de l'eau et l'insuffisance des mesures de désinfection et d'hygiène sont tenues responsables de plus de 88 % des décès par diarrhée (estimés à 1,8 million par an), 90 % de ces décès survenant chez les enfants de moins de cinq ans dans les pays en voie de développement (OMS, 2004). Cependant, le bilan, si terrible soit-il, ne peut justifier l'inaction face aux risques possibles pour la santé publique associés aux SPD par chloration. Les autorités doivent s'assurer que les efforts de prudence consacrés à la gestion de ces risques ne se déploient jamais au détriment des mesures de prévention requises face à la menace continue que représentent les maladies d'origine hydrique.

La complexité de la question des SPD par chloration tient en grande partie aux limites intrinsèques des principales approches scientifiques du problème, c'est-à-dire de la toxicologie et de l'épidémiologie, qui ont toutes deux leurs lacunes particulières et ne répondent pas parfaitement aux questions qui se posent nécessairement face à un problème de santé publique complexe (tableau 5).

Tableau 5 Comparaison de l'épidémiologie d'observation et de la toxicologie expérimentale pour éclairer l'évaluation du risque pour la santé humaine

Épidémiologie observationnelle	Valeur ^a	Toxicologie expérimentale	Valeur ^a
Observation de sujets humains	+	Utilisation d'animaux (rongeurs surtout)	-
Correction des différences d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion généralement non requise	+	Correction des différences d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion requises pour l'évaluation des risques pour l'être humain	-
Possibilité d'échantillons de grande taille dans certains cas	+	Taille des échantillons restreinte pour des raisons pratiques	-
Possibilité de variabilité génétique élevée	+/-	Variabilité génétique restreinte	-/+
Sensibilité individuelle variée et étendue	+/-	Intervalle de sensibilité étroit	+/-
Plage d'exposition faible; réaliste, mais peu révélatrice de la sensibilité	+/-	Plage d'exposition élevée; sensibilité couramment accompagnée d'artefacts	-/+
Possibilité d'expositions combinées réalistes	+	Mélanges combinés difficiles	-
Aucun contrôle des expositions	-	Contrôle très serré des expositions	+
Mesure individuelle de l'exposition généralement non réalisable ou limitée	-	Mesure individuelle de l'exposition réalisable	+
Aucun contrôle sur les facteurs confusionnels; correction mathématique imparfaite seulement	-	Contrôle serré des facteurs confusionnels grâce au schéma expérimental	+
Répartition aléatoire impossible	-	Répartition aléatoire courante	+
Longue période pour les maladies chroniques (décennies)	-	Période beaucoup plus courte pour les maladies chroniques (généralement 2 ans)	+

Faisabilité limitée des études prospectives	-	Toutes les expériences sont de nature prospective	+
Vérification du mécanisme par autopsie rarement possible	-	Autopsie couramment pratiquée pour renseigner sur le mécanisme	+
Problème du biais de rappel dans les études cas-témoins	-	Absence de biais de rappel	+

^a Certaines caractéristiques peuvent être souhaitables dans certains contextes, mais constituer un inconvénient dans d'autres (+/- ou -/+).

Compte tenu des limites respectives de la toxicologie et de l'épidémiologie, il apparaît évident que seule une combinaison de données probantes des deux disciplines peut produire des prévisions valables dans l'évaluation du risque à la santé humaine. Face aux possibilités restreintes des méthodes d'étude des effets sur la santé et à la complexité de la chimie des SPD (plus de 600 sous-produits ont été isolés, mais il en existe une quantité innombrable d'autres), il n'y a rien d'étonnant à ce que la démarche en vue d'obtenir des réponses claires et tranchées aux questions sur les risques pour la santé publique ne soit guère aisée.

Par sa complexité intrinsèque, le problème des SPD par chloration possède une riche histoire jalonnée par les avancées de la chimie analytique et les connaissances acquises dans des domaines tels que la cancérogenèse environnementale et l'évaluation des risques. Le chloroforme, en particulier, a connu un revirement complet de popularité : encore largement utilisé dans beaucoup de produits de consommation quand sa présence dans l'eau potable, en tant que sous-produit de la chloration, a été signalée en 1974, il a été déclaré cancérogène en 1976 à la suite d'essais murins réalisés par ingestion massive de la substance dissoute dans l'huile de maïs. Cette découverte a alimenté l'hypothèse selon laquelle les SPD par chloration présents dans l'eau potable pourraient être cancérogènes. D'autres essais ayant échoué à démontrer les propriétés génotoxiques du chloroforme et la compréhension de l'influence des méthodes expérimentales sur les résultats des essais de cancérogenèse murins ayant progressé entre-temps, l'EPA des États-Unis était prête à considérer en 1998 le chloroforme comme étant un cancérogène à seuil. La première proposition reconnaissant que la substance agissait suivant un mécanisme de seuil se heurta à une opposition suffisante pour que l'EPA la retire. Cette décision lui valut d'être poursuivie par le Chlorine Chemistry Council, qui obtint gain de cause, l'EPA n'ayant pas tenu compte des meilleures connaissances scientifiques du moment (Pontius, 2000).

Bien que la plupart des spécialistes qui suivent la question de près savent que le chloroforme ne devrait pas causer de cancer chez l'être humain aux concentrations actuelles mesurées dans l'eau potable ou à des concentrations inférieures, des estimations de risque très différentes peuvent être obtenues, selon la méthode utilisée et les valeurs présumées. Suivant l'hypothèse initiale d'absence de seuil, par exemple, la DRS associée à un excès de risque de cancer à vie de 10^{-5} pour le chloroforme calculée avec le modèle linéaire à stades multiples (LMS) par défaut est de 60 µg/L. Mais, selon l'étude d'ingestion de la substance dissoute dans l'eau potable aujourd'hui largement acceptée de Jorgenson et al. (1985), la DSENO du chloroforme est de 263 000 µg/kg/j pour la souris B6C3F1 et de 81 000 µg/kg/j pour le rat Osborne-Mendel. Dans l'extrapolation à l'humain des DSENO calculées pour les rats et les souris, il faudrait appliquer des

facteurs d'incertitude allant de 15 000 à 30 000 pour obtenir une concentration maximale (60 µg/L) équivalant à la DRS dérivée du modèle LSM (Butterworth et al., 1995).

Santé Canada, par contre, a utilisé une DMENO de 15 000 µg/kg dérivée de l'étude de sept ans réalisée par Heywood et al. (1979) sur des chiens exposés à la substance d'essai dissoute dans l'eau potable et un facteur d'incertitude de 2 100 pour calculer une CMA de 80 µg/L pour les THM4 en se basant sur les données de toxicité du chloroforme. Le facteur d'incertitude inclut un facteur de 7, car la durée d'étude (7,5 ans) représente moins d'une vie complète de chien, et un facteur de 3, car la plus faible exposition a eu un effet subtil, soit la production de kystes graisseux dans le foie. Santé Canada n'aurait pas eu à appliquer ce facteur combiné de 21 s'il avait utilisé l'une ou l'autre des valeurs de DSENO respectivement 5,4 et 17,5 fois plus élevées pour le rat (81 000 µg/kg/j) et la souris (263 000 µg/kg/j), établies par essais de cancérogenèse à vie dans les deux cas. On peut dire que la méthode de calcul de la CMA des THM4 basée sur le chloroforme assure un degré de prudence additionnel considérable (de 113 à 368 fois plus élevé).

Le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable a confirmé en 2006 la CMA des THM4 établie à 100 µg/L (CFPTEP, 2004), en reconnaissant que, à la lumière de l'ensemble des incertitudes, la différence de risque était négligeable pour une valeur de CMA fixée entre 80 et 100 µg/L. Les exemples de facteurs d'incertitude ci-dessus illustrent le degré de divergence que peuvent présenter les hypothèses choisies selon l'interprétation des données probantes en main. Ce qu'il faut retenir, c'est la prudence certaine entourant le choix final de la CMA des THM4, quel que soit le risque de cancer associé spécifiquement à ces substances. Il ne s'agit certes pas d'un compromis pragmatique reposant uniquement sur une logique économique qui consisterait à déterminer la CMA en fonction de la capacité à payer des pourvoyeurs d'eau, comme certains praticiens en santé publique peuvent le penser.

La démarche globale de gestion des risques liés aux SPD par chloration fondée sur l'établissement d'une CMA distincte pour chaque SPD présent dans l'eau potable est un exercice d'équilibrage entre les erreurs de type 1 et de type 2, qui tente d'éviter les erreurs de type 3. Dans chaque cas, la CMA proposée et la valeur numérique adoptée doivent être examinées en s'appesantissant sur le coût et le fardeau réglementaire possiblement imposés aux pourvoyeurs d'eau par rapport aux risques sanitaires potentiels susceptibles de survenir en l'absence d'orientation en faveur de la réduction ou du contrôle du SPD envisagé. Bien que bon nombre des provinces canadiennes considèrent les CMA comme des recommandations seulement, d'autres comme l'Alberta ont choisi de rendre le respect des valeurs des RQEPC relatives à la santé obligatoire pour les pourvoyeurs d'eau potable publics approuvés en vertu de l'*Environmental Protection and Enhancement Act* provinciale. Considérant l'ordre de grandeur des divers facteurs d'incertitude susmentionnés pour le chloroforme, on peut supposer que l'adoption d'un facteur trop élevé (qui donnerait une CMA artificiellement basse) peut transformer l'habituel compromis entre erreurs de type 1 et de type 2 en erreur de type 3. Ainsi, le pourvoyeur d'eau serait tenu de respecter une CMA pour des motifs essentiellement arbitraires excédant un niveau de prudence raisonnable. Il importe en particulier que ce glissement ne se fasse pas simplement afin de faire concorder les valeurs calculées dans un modèle

avec seuil et celles antérieurement issues d'une méthode de calcul du risque carcinogène sans seuil, qui s'est révélée invalide pour le chloroforme.

Les spécialistes de la santé publique doivent admettre que le degré de prudence basé sur les études toxicologiques est très élevé à l'égard des THM4, quel que soit le type de preuves ou l'interprétation adopté. Les praticiens en santé publique, en particulier, devraient prendre note des concentrations d'exposition d'une journée recommandées par Keegan et al. (1998) pour le chloroforme et le BDCM présents dans l'eau potable. Cette limite se fonde sur la DSENO du chloroforme (30 000 µg/kg/j) et celle du BDCM (41 000 µg/kg/j) et intègre un facteur d'incertitude de 100 (Keegan et al. ., 1998). Ces recommandations sont résumées au tableau 6.

Tableau 6 Concentrations limites recommandées pour une exposition journalière (Keegan et al., 1998)

Cible	Chloroforme	BDCM
Enfant de 10 kg	3 000 µg/L	4 000 µg/L
Adulte de 70 kg	10 000 µg/L	14 000 µg/L

Même si Keegan et al. (1998) se trompent d'un facteur de dix ou davantage, il n'y a pas lieu de croire qu'un dépassement des CMA actuelles du double environ sur de courtes périodes entraînerait des effets néfastes à la santé humaine. Excéder les CMA fixées pour le chloroforme et le BDCM (100 et 16 µg/L respectivement) de 20 ou 30 % ne justifierait certes pas une intervention d'urgence par crainte des répercussions nocives pour la santé. Il ne faut cependant pas sous-estimer le défi en matière de communication des risques qui incombe au personnel de première ligne de la santé publique dans ces circonstances. La population s'attend à ce que les concentrations demeurent inférieures aux CMA en tout temps et s'inquiète de tout dépassement. Cette attente doit constituer le point de départ d'une stratégie de communication sensée, qui doit cependant inclure des recommandations judicieuses sur les mesures à adopter dans l'immédiat en fonction de l'imminence appréhendée de la menace sanitaire. Le personnel de première ligne ne rendra pas service à la population en agissant comme s'il estimait qu'un danger imminent menace celle-ci en l'absence de données probantes à cet effet. Aucun conseil d'ordre général ne pourrait s'appliquer à l'ensemble des CMA quant aux concentrations au-delà desquelles il est recommandé d'arrêter de consommer l'eau pour des raisons de santé. Cependant, les concentrations limites recommandées par Keegan et al. (1998) pour l'exposition d'une journée des enfants au chloroforme et au BDCM sont 37,5 et 250 fois supérieurs à la CMC établie aux États-Unis pour le chloroforme et à la CMA adoptée au Canada pour le BDCM, respectivement.

L'hypothèse générale selon laquelle les THM bromés seraient considérablement plus dangereux pour la santé que le chloroforme a cours depuis une dizaine d'années. Les données sur la nocivité du chloroforme présent dans l'eau potable en quantités réglementées ont certes été mises en cause. Les données probantes sur les effets néfastes des THM bromés à des expositions réalistes dans l'eau potable ont cependant été moins scrupuleusement examinées, bien que les autorités de réglementation s'intéressent davantage aux risques sanitaires associés à ces produits bromés qu'à ceux du chloroforme depuis quelques années.

L'un des principaux obstacles à l'amélioration de la qualité des études épidémiologiques demeure les limites de l'évaluation de l'exposition (Arbuckle et al., 2002). Les épidémiologistes admettent généralement que ces limites affectent l'ampleur de toutes les associations observées (en supposant que les erreurs de classification des expositions sont aléatoires). À l'heure actuelle, il n'existe pas d'exemples probants d'études dans lesquelles une meilleure évaluation de l'exposition a permis d'obtenir des associations plus solides par rapport aux études antérieures fondées sur une estimation moins précise de l'exposition. Dans le cas des deux études sur les avortements spontanés présentées ci-après, l'inverse a été observé : de meilleures mesures de l'exposition individuelle ont produit des mesures d'association plus faibles, qui ne permettent pas de conclure à la causalité de l'association observée.

Les exceptions possibles à la règle hypothétique selon laquelle toute erreur de classification des expositions ne serait pas différentielle sont peu documentées. Dans une étude sur le cancer de la vessie menée en Iowa Isacson et al. (1983) ont par exemple constaté que jusqu'à 10 % des cas déclarés chez les résidents des villes de moins de 1 000 habitants étaient en fait des cas d'origine rurale associés à des personnes venues s'établir dans ces petites localités, probablement en quête de soins de santé. À moins d'appliquer un protocole d'étude de cohorte ou cas-témoins garantissant l'exactitude des antécédents d'exposition des sujets pour la majeure partie des 40 années d'exposition habituellement associées à un risque accru de cancer de la vessie, de tels cas ruraux déplacés en zone urbaine seront incorrectement rattachés à des villes dans lesquelles la population est exposée aux conséquences de la désinfection. Les chercheurs des meilleures études sur le sujet se sont soigneusement assurés d'obtenir des antécédents d'exposition individualisés sur de très longues périodes.

L'étude épidémiologique du cancer des trente dernières années se révèle une histoire passionnante. On s'attendait à ce que les premières études révèlent une incidence accrue de cas, puisque le pouvoir cancérigène du chloroforme et des THM avait été établi. Depuis quinze ans seulement, une meilleure compréhension de l'importance du mode d'action de ces substances issue des essais murins a modulé les prédictions associées à l'exposition à l'eau potable chlorée. Durant la même période, les études épidémiologiques sur les risques de cancer du côlon et du rectum ont produit des résultats discordants. La divergence manifeste des deux études prépondérantes sur le sujet est venue mettre en doute l'existence possible d'un lien de causalité. En effet, l'étude de Hildeshiem et al. (1997) relève une association dans le cas du cancer du rectum, mais pas dans celui du côlon, alors que celle de King et al. (2000b) constate un risque accru de cancer du côlon chez les hommes (pas chez les femmes), qui n'existe cependant pas dans le cas du cancer du rectum. Ces résultats divergents peuvent s'expliquer en partie par les inévitables différences de SPD produits par chloration selon le réseau d'approvisionnement. Entrent en jeu la composition particulière de l'eau traitée en MON, qui agissent comme précurseurs des SPD, et la présence de bromure, qui détermine la proportion de SPD bromés du mélange. Les indices d'autres sièges possibles de cancer étant peu convaincants, voire inexistant, le cancer de la vessie présente le risque le plus plausible associé aux SPD par chloration.

Actuellement, l'existence d'un lien causal entre le cancer de la vessie et certains composés de l'eau potable désinfectée au chlore demeure une hypothèse de travail appuyée par divers résultats provenant essentiellement d'une variété de travaux

épidémiologiques. Globalement, les études présentent une constance certaine pour ce type de cancer, mais les éléments probants quant à la spécificité et à la plausibilité de l'agent causal sont limités, voire absents, et l'association est généralement assez faible pour s'expliquer par un biais de confusion, même mineur.

Bull et al. (2001) ont montré que, même si la limite supérieure du modèle LSM des prévisions de cancer pour le chloroforme était complètement valide, ces prévisions étaient nettement inférieures au nombre de cas de cancer prévu par les études épidémiologiques suggérant un risque de cancer de la vessie, aux concentrations actuelles de chloroforme mesurées dans l'eau potable. Ainsi, selon les prévisions de cancer du modèle LSM susmentionnées, la CMA actuelle de 100 µg/L correspondrait à un risque de cancer à vie de $1,7 \times 10^{-5}$. En supposant que l'ensemble des 33 millions de Canadiennes et Canadiens est exposé continuellement à la CMA pendant 70 ans, ce risque se traduirait par 550 cas de cancer sur 70 ans, soit 8 cas par an environ. Selon la FER comprise entre 2 et 17 % que l'EPA a estimée pour le cancer de la vessie, d'après les résultats de cinq études épidémiologiques (Odom et al., 1999), de 120 à 1 100 cas de cancer de la vessie attribuables aux SPD par chloration devraient apparaître chaque année au Canada. Puisque l'EPA (2004) reconnaît que l'estimation du risque de cancer selon le modèle LSM est volontairement fixée à une valeur élevée afin d'éviter toute sous-estimation du risque, l'écart entre les estimations épidémiologiques pour le cancer de la vessie et l'estimation de la limite supérieure obtenue par le modèle LSM pour tous les cancers est de l'ordre de 15 à 140 fois au moins.

Dans leurs travaux de 2001 Bull et al. notent ce qui suit : « Rien ne prouve qu'une baisse des concentrations de THM et d'AHA dans l'eau potable réduira le risque de cancer de la vessie. Nous ne disposons d'aucune donnée indiquant que ce type de composés peut contribuer au cancer de la vessie, par quelque mécanisme que ce soit. En s'intéressant davantage à l'agent en cause dans ce type de cancer, il serait possible de savoir si la désinfection de l'eau potable engendre inévitablement des risques inacceptables ou si une réduction rationnelle de ceux-ci s'avère possible. » [traduction libre]

Les autorités ont surtout invoqué l'objectif de réduction du cancer de la vessie pour justifier leurs initiatives récentes de réglementation des teneurs en trihalométhanes (THM). Les données actuelles portent cependant à croire en l'absence de relation causale entre ces substances et le cancer de la vessie, ce qui signifie qu'une simple réduction des teneurs de THM ne garantit pas que le nombre de cancers de la vessie diminuera au sein de la population. Si d'autres SPD par chloration sont responsables des cancers de la vessie, il se peut que la baisse des teneurs en THM puisse réduire ou non les teneurs de ceux-ci. Seules les mesures d'atténuation, telles que la réduction des quantités de précurseurs de SPD par chloration présents dans l'eau, sont susceptibles d'assurer une réduction simultanée des concentrations de THM et des SPD non encore identifiés. D'autres mesures comme l'aération ou le traitement à la chloramine, qui ciblent directement la formation des THM, pourraient échouer à diminuer les teneurs en SPD par chloration inconnus et, dans le cas du traitement à la chloramine, entraîner une hausse des SPD par chloration plus toxiques telles les nitrosamines.

Il y a lieu de s'intéresser davantage aux causes du cancer de la vessie, parce qu'une forte proportion des comparaisons entre les niveaux d'exposition supérieurs et inférieurs

aux SPD porte sur des groupes exposés à l'eau de surface désinfectée et aux eaux souterraines légèrement ou non désinfectées. En Amérique du Nord, ces comparaisons impliquent de considérer le caractère urbain ou rural du lieu de résidence dans une plus ou moins large mesure. Elles impliquent également des différences socioéconomiques et culturelles importantes entre populations, certains facteurs étant susceptibles d'influer sur la santé. Toute correction mathématique de ces facteurs non spécifiques sera imparfaite en raison du manque de précision ou d'exactitude des modèles utilisés. Et, lorsque la force d'association (la valeur du RC) est faible (généralement moins de 2, avec une limite inférieure d'intervalle de confiance souvent voisine de 1,0), toute correction imparfaite de la confusion introduite par des facteurs autres que la qualité de l'eau potable pourrait sans aucun doute générer des associations faibles et factices.

Comme les résultats de plusieurs études épidémiologiques menées à divers endroits par différents chercheurs présentent une constance remarquable, le risque de fausses associations est sans doute réduit. Cependant, mis à part les travaux fortement critiqués de Chevrier et al. (2004), toutes ces études recourent à des méthodes similaires pour établir les faibles expositions aux SPD par chloration, ce qui constitue une préoccupation non négligeable. À moins que des études épidémiologiques comportant un large effectif exposé à des teneurs en SPD par chloration allant de faibles à négligeables ne soient réalisées dans des zones urbaines utilisant d'autres procédés de désinfection et de traitement de l'eau (ozonation, rayonnement UV ou absence de traitement), il est toujours possible qu'un léger biais systématique suffise à expliquer l'association constante, mais relativement faible (RC généralement <2), observée entre cancer de la vessie et SPD par chloration.

La possibilité que les SPD par chloration causent des troubles de la reproduction était essentiellement une hypothèse théorique et une piste de recherche avant la publication de l'étude de Waller et al. (1998). De nombreuses études antérieures avaient observé certains indices d'association, cependant non constants et généralement non significatifs, entre ces SPD et diverses issues de grossesse. Il est normal que le vaste effectif et la force comparative de l'étude de cohorte prospective de Waller et al. (1998) aient attiré l'attention sur l'association significative entre avortements spontanés et THM4, et celle encore plus solide entre cette issue et le BDCM, qui y sont rapportées. Le manque de données corroborantes ou les doses considérables requises pour produire des réponses significatives chez les rongeurs étaient les principales faiblesses que présentaient les données toxicologiques (tableaux A3-1 à A3-4). Les valeurs de la DSENO ou de la DMENO varient habituellement de moins de 1 % à des pourcentages plus élevés de la DL₅₀ pour les substances d'essai. Autrement dit, les expositions sont souvent des multiples plusieurs centaines ou dizaines de milliers de fois supérieures aux CMA des substances cibles.

Il fallait vérifier si les SPD par chloration pouvaient être nocifs lorsque l'exposition était de courte durée (p. ex., pointe maximale quotidienne), plutôt que sur la base chronique et à long terme associée au cancer de la vessie (généralement plus de 40 ans pour produire un risque accru). Ce besoin, et certains des résultats discordants de l'étude de Waller et al. (1998), justifiaient la réalisation d'une étude de grande envergure visant à reproduire ces résultats. Waller et al. (2001a) ont entrepris d'analyser à nouveau leurs travaux de 1998 pour mieux évaluer l'exposition individuelle à l'aide de données de surveillance des THM « au plus proche ». Ils n'ont toutefois pas obtenu une association plus forte que

lors de la première analyse, qui s'appuyait sur des données d'exposition aux THM recueillies à l'échelle du réseau d'approvisionnement. Certaines hausses des RC ont été révélées par l'application de facteurs de pondération basés sur la variance et l'analyse de sous-ensembles de données, mais ces améliorations ont réduit la taille des échantillons, de sorte que leur pertinence a été mise en doute par les auteurs. De manière générale, l'absence de mesure étalon de l'exposition des personnes aux THM demeure une limite de taille dans ce type d'études.

Les études de Savitz et al. (2005, 2006) ont été menées pour reproduire les résultats de Waller et al. (1998). L'objectif n'a pas été parfaitement atteint, car Savitz et al. (2005, 2006) ont étudié des dispositifs de traitement à la chloramine susceptibles d'introduire des facteurs liés aux SPD inconnus et qui réduisent significativement la variabilité des expositions aux THM. Savitz et al. (2005, 2006) ont eu recours à une évaluation de l'exposition individuelle aux SPD par chloration nettement meilleure sans toutefois déceler une association significative entre avortements spontanés et exposition aux THM4. En l'absence de nouvelles données probantes démontrant que certains des SPD associés à la chloration peuvent causer des avortements spontanés, cette possibilité devrait demeurer une hypothèse de recherche. Elle ne justifie cependant pas d'envisager de modifier les CMA actuellement en vigueur pour les SPD.

Richardson et al. (2007) ont récemment revu de fond en comble l'ensemble de la preuve sur la génotoxicité et la cancérogénicité des SPD. Cette vaste démarche révèle que de nombreuses questions restent encore à élucider et vient assurément renforcer la complexité du problème. Les données disponibles indiquent, par exemple, que la chloration produit un mélange complexe de SPD dont le pouvoir mutagène total est supérieur à celui des sous-produits issus des procédés de remplacement du chlore. Le lien entre cette conclusion et les causes de cancer chez l'humain reste à préciser, car il est difficile d'extrapoler les risques de cancer à partir de mesures diverses de la mutagénicité. Des expériences plus poussées directement effectuées avec des mélanges de SPD complexes, incluant plusieurs voies d'exposition, pourraient s'avérer nécessaires pour mieux fonder l'évaluation des risques de cancer humain à partir des données toxicologiques.

5.2 Conclusions

Face aux incertitudes inévitables, les professionnels du secteur du traitement de l'eau potable doivent considérer les SPD comme un enjeu de santé publique qu'il convient de continuer à gérer de manière prudente. La prudence devrait prévaloir même si, selon le poids de la preuve accumulée par plus de trente années de recherche en santé sur les SPD présents dans l'eau potable, il semble justifié de dire qu'aucun effet sur la santé n'est lié « avec certitude » à l'un ou l'autre des SPD aux teneurs réglementaires actuelles et d'après les résultats observés. Bien qu'il n'existe pas de preuve formelle d'effets sur la santé justifiant la réduction continue des teneurs en SPD actuellement réglementés, la possibilité d'une certaine association causale entre des espèces de SPD et des effets nocifs demeure une hypothèse valide. Il est nécessaire de maintenir une approche sensée et prudente de la gestion des SPD, qui reconnaît qu'il est au moins aussi probable que les pratiques actuelles de désinfection ne produisent pas d'effets néfastes sur la santé que la recherche puisse un jour permettre d'établir une relation causale plus solide entre un ou plusieurs SPD et un effet particulier.

Parallèlement, les professionnels du traitement de l'eau potable (pourvoyeurs et chargés de la réglementation) doivent soigneusement éviter de mettre en œuvre d'autres procédés de désinfection n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation complète à l'égard des risques pour la santé humaine. Ils doivent également veiller à ne pas induire la population en erreur en l'incitant à consacrer une part de son revenu discrétionnaire limité à des mesures de réduction de l'exposition aux SPD, comme l'achat d'eau embouteillée ou de dispositifs de traitement de l'eau à domicile. De tels choix de dépenses devraient reposer sur des préférences quant à la qualité esthétique de l'eau, lorsqu'ils sont susceptibles d'offrir une amélioration tangible par rapport à l'eau fournie par la collectivité.

Même le critique le plus conservateur et anti-réglementation ne peut prétendre que plus de 30 ans de débat sur les SPD par chloration n'ont contribué d'aucune manière importante à l'amélioration marquée des méthodes de traitement de l'eau et à la qualité de l'eau distribuée. Il est évident que l'accent mis sur l'amélioration de la qualité de l'eau a eu des retombées avantageuses. Et, beaucoup reste encore à faire pour rehausser et maintenir la qualité esthétique de l'eau distribuée par les réseaux publics. Il faut poursuivre les progrès qualitatifs dans ce secteur en reconnaissant pleinement le degré considérable de précaution que manifeste la réglementation actuelle en matière de SPD par chloration. Et ce degré important de précaution est bien justifié en matière de gestion des risques pour la santé publique, les consommateurs d'eau potable des réseaux publics étant en droit de s'attendre à une telle protection. Cependant, dans un souci constant d'ouverture et de prudence pleine et entière, il n'y a pas lieu d'exagérer la valeur probante des données par ailleurs limitées dont on dispose sur les risques sanitaires liés aux SPD par chloration.

L'examen de la masse de données visant à établir une association causale entre les SPD par chloration et les effets néfastes à la santé évoque un dilemme s'apparentant à celui de l'œuf ou de la poule : les données de surveillance des SPD sont recueillies en fonction des critères de qualité de l'eau potable à surveiller lesquels, jusqu'à présent, se fondent sur les évaluations des risques toxicologiques (principalement de cancer) effectuées sur l'animal pour quelques composés seulement. Les SPD par chloration mesurés à des fins réglementaires ne sont pas suffisamment toxiques pour expliquer les effets sanitaires possibles chez l'homme suggérés par les études épidémiologiques. L'épidémiologie rétrospective peut uniquement tester une hypothèse causale à l'aide des données de surveillance disponibles pour estimer l'exposition. Reste à déterminer ce à quoi les consommateurs d'eau potable sont exposés. Or il est impossible de savoir quel est le facteur pathologique en cause sans disposer de données épidémiologiques significatives.

Des centaines de SPD par chloration présents dans l'eau potable ont été identifiés et beaucoup d'autres continueront à l'être. Tout approvisionnement en eau désinfectée contiendra un mélange complexe de SPD incluant des composés halogénés ou non et volatils ou non. Pour l'essentiel, l'évaluation des risques a laissé de côté la majorité des SPD par chloration et s'est limitée à une fraction restreinte des substances isolées. Pareillement, les recommandations et la réglementation régissant l'eau potable se sont concentrées sur une petite proportion de SPD représentant les classes les plus abondantes et faciles à étudier expérimentalement. Étant donné les données probantes limitées dont

on dispose sur les effets néfastes des SPD sur la santé, l'établissement des concentrations réglementaires s'est essentiellement fondé sur la prudence.

Les preuves d'une association entre le cancer (principalement celui de la vessie) et les SPD sont faibles ou insignifiantes, voire contradictoires, selon la façon dont le bénéfice du doute est attribué. Malheureusement, la recherche dans ce domaine n'a pas produit de résultats convergents permettant d'orienter la gestion des risques.

En outre, les données accumulées sur les troubles de la reproduction peuvent être qualifiées dans le meilleur des cas de discordantes et les preuves que les SPD par chloration causent des anomalies congénitales sont essentiellement négatives. L'étude la plus complète menée sur l'association entre avortements spontanés et SPD par chloration n'est pas parvenue à démontrer un lien causal. L'état actuel des connaissances sur la causalité en matière de troubles de la reproduction ne fournit pas de fondement pour envisager un resserrement des CMA appliquées à ces SPD.

Tout bien considéré, l'essentiel pour les praticiens en santé publique soucieux de préserver leur crédibilité est de fonder leur argumentation en faveur de la réduction des SPD issus de la chloration sur une position de prudence raisonnable. Dans la plupart des cas susceptibles de survenir au Canada, rien ne justifie, selon les données probantes en main, d'agir précipitamment ou avec démesure dans ce dossier, compte tenu des effets indésirables sur la santé auxquels il est actuellement réaliste de s'attendre. Les praticiens expérimentés savent à quel point il peut être difficile de convaincre la population d'agir de manière responsable, même lorsqu'un danger réel et imminent est établi par une association causale forte et avérée (p. ex., l'immunisation contre les éclosions de maladies infectieuses). La crédibilité des praticiens en santé publique doit être judicieusement utilisée pour plaider en faveur de mesures de protection de la santé des populations.

6. REMERCIEMENTS

La présente revue documentaire a été effectuée dans le cadre d'un contrat avec le Centre de collaboration nationale en santé environnementale. La recherche préliminaire a reçu l'appui du Réseau canadien de l'eau et du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie.

Jeanette Buckingham, de la J.W. Scott Health Sciences Library de l'Université de l'Alberta, a collaboré de façon remarquable à la recherche dans les bases de données visant à extraire la liste des articles de référence. Richard Bull (Ph.D), Mark Nieuwenhuijsen (Ph.D), Martha Sinclair (Ph.D), Nelson Fok et Deborah Mooney ont revu la version préliminaire du présent rapport pour en vérifier le contenu et l'exhaustivité. Toutes leurs observations et suggestions ont été fort utiles, mais l'auteur tient à préciser qu'il est seul responsable de toute erreur ou interprétation incorrecte des données susceptible de s'être glissée dans le texte. Elizabeth J. Hrudehy s'est chargée du soutien technique et de l'édition du document.

7. ÉTUDES CITÉES

- Aggazzotti, G., E. Righi, G. Fantuzzi, B. Biasotti, G. Ravera, S. Kanitz, F. Barbone, G. Sansebastiano, M. A. Battaglia, V. Leoni, L. Fabiani, M. Triassi, S. Sciacca and P. Collaborative Group for the Study of Chlorinated Drinking Waters and (2004). "Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy." *Journal of Water & Health* **2**(4): 233-247.
- Alavanja, M., I. Goldstein and M. Susser (1978). "A case control study of gastrointestinal and urinary tract cancer mortality and drinking water chlorination." *Water chlorination, environmental impact and health effects Volume 2 Ann Arbor Science Publishers Inc:* 395-409.
- Anon. (2005). "Court backs Virginia city immunity to DBP claims." *American Water Works Association Journal* **97**(2): 18.
- Arbuckle, T. E., S. E. Hrudey, S. W. Krasner, J. R. Nuckols, S. D. Richardson, P. Singer, P. Mendola, L. Dodds, C. Weisel, D. L. Ashley, K. L. Froese, R. A. Pegram, I. R. Schultz, J. Reif, A. M. Bachand, F. M. Benoit, M. Lynberg, C. Poole and K. Waller (2002). "Assessing exposure in epidemiologic studies to disinfection by-products in drinking water: Report from an international workshop." *Environmental Health Perspectives* **110**: 53-60.
- Aschengrau, A., S. Zierler and A. Cohen (1989). "Quality of Community Drinking Water and the Occurrence of Spontaneous Abortion." *Archives of Environmental Health* **44**(5).
- Aschengrau, A., S. Zierler and A. Cohen (1993). "Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes." *Archives of Environmental Health* **48**(2): 105-113.
- Backer, L. C., D. L. Ashley, M. A. Bonin, F. L. Cardinali, S. M. Kieszak and J. V. Wooten (2000). "Household exposures to drinking water disinfection by-products: whole blood trihalomethane levels." *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* **10**(4): 321-326.
- Bader, E. L., S. E. Hrudey and K. L. Froese (2004). "Urinary excretion half life of trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to chlorinated drinking water disinfection by-products." *Occupational & Environmental Medicine* **61**: 715-716.
- Beaglehole, R., R. Bonita and T. Kjellstrom (1993). *Basic Epidemiology*. Geneva, World Health Organization.
- Bean, J. A., P. Isacson, W. J. Hausler and J. Kohler (1982). "Drinking water and cancer incidence in Iowa." *American Journal of Epidemiology* **116**(6): 912-923.
- Bellar, T. A., J. J. Lichtenberg and R. C. Kroner (1974). "The occurrence of organohalides in chlorinated drinking waters." *Journal of the American Water Works Association* **66**(12): 703-706.
- Bielmeier, S. R., D. S. Best, D. L. Guidici and M. G. Narotsky (2001). "Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane." *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology, 2001 Feb* **59**(2): 309-315.
- Bielmeier, S. R., D. S. Best and M. G. Narotsky (2004). "Serum hormone characterization and exogenous hormone rescue of bromodichloromethane-induced pregnancy loss in the F344 rat." *Toxicological Sciences* **77**(1): 101-108.
- Bielmeier, S. R., A. S. Murr, D. S. Best, R. A. Harrison, R. A. Pegram, J. M. Goldman and M. G. Narotsky (2007). "Effects of bromodichloromethane on ex vivo and in vitro luteal function and bromodichloromethane tissue dosimetry in the pregnant F344 rat." *Toxicology In Vitro* **21**(5): 919-928.
- Borzelleca, J. F. and R. A. Carchman (1982). *Effects of Selected Organic Drinking Water Contaminants on Male Reproduction*. Research Triangle Park, NC, Health Effects Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency: 129pp.
- Bove, F., Y. Shim and P. Zeitz (2002). "Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review." *Environmental health perspectives* **110**(Suppl 1): 61-74.

- Bove, F. J., M. C. Fulcomer, J. B. Klotz, J. Esmart, E. M. Dufficy and J. E. Savrin (1995). "Public drinking water contamination and birth outcomes." *American Journal of Epidemiology* **141**(9): 850-862.
- Bove, G. E., Jr., P. A. Rogerson and J. E. Vena (2007a). "Case control study of the geographic variability of exposure to disinfectant byproducts and risk for rectal cancer." *International Journal of Health Geographics [Electronic Resource]* **6**: 18.
- Bove, G. E., P. A. Rogerson and J. E. Vena (2007b). "Case-control study of the effects of trihalomethanes on urinary bladder cancer risk." *Archives of Environmental & Occupational Health/Heldref Publications, Washington, USA* **62**(1): 39-47.
- Bradford-Hill, S. A. (1965). *The Environment and Disease: Association or Causation?* Proceedings of the Royal Society of Medicine.
- Brenniman, G. R., J. Vasilomanolakis-Lagos, J. Amsel, T. Namekata and A. H. Wolff (1980). Case-Control Study of Cancer Deaths in Illinois Communities Served by Chlorinated or Nonchlorinated Water. *Water Chlorination - Environmental Impact and Health Effects*. J. R. L. Ann Arbor, MI, Ann Arbor Science. **3**: 1043-1057.
- Bull, R. J., S. W. Krasner, P. A. Daniel and R. D. Bull (2001). *Health Effects and Occurrence of Disinfection By-Products*. Denver, Awwa Research Foundation: 397 pp.
- Bull, R. J., I. M. Sanchez, M. A. Nelson, J. L. Larson and A. J. Lansing (1990). "Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate." *Toxicology* **63**(3): 341-359.
- Butterworth, B. E., R. B. Conolly and K. T. Morgan (1995). "A strategy for establishing mode of action of chemical carcinogens as a guide for approaches to risk assessments." *Cancer Letters* **93**: 129-146.
- Cantor, K. P., R. Hoover, P. Hartge, T. J. Mason, D. Silverman, R. Altman, D. F. Austin, M. A. Child, C. R. Key, L. D. Marrett, M. H. Myers, A. S. Narayana, L. I. Levin, J. W. Sullivan, G. M. Swanson, D. B. Thomas and D. W. West (1987). "Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: A case-control study." *Journal of the National Cancer Institute* **79**(6): 1269-1279.
- Cantor, K. P., R. Hoover, T. J. Mason and L. J. McCabe (1978). "Associations of Cancer Mortality with Halo Methanes in Drinking Water." *Journal of the National Cancer Institute* **61**(4): 979-986.
- Cantor, K. P., C. F. Lynch, M. E. Hildesheim, M. Dosemeci, J. Lubin, M. Alavanja and G. Craun (1998). "Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer." *Epidemiology* **9**(1): 21-28.
- Cantor, K. P., C. F. Lynch, M. E. Hildesheim, M. Dosemeci, J. Lubin, M. Alavanja and G. Craun (1999). "Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer." *American Journal of Epidemiology* **150**(6): 552-560.
- Carlo, G. L. and C. J. Mettlin (1980). "Cancer Incidence and Tri Halo Methane Concentrations in a Public Drinking Water System." *American Journal of Public Health* **70**(5): 523-525.
- Cedergren, M. I., A. J. Selbing, O. Loefman and B. A. Kaellen (2002). "Chlorination Byproducts and Nitrate in Drinking Water and Risk for Congenital Cardiac Defects." *Environmental research* **89**(2): 124-130.
- Chang, C. C., S. C. Ho, L. Y. Wane and C. Y. Yang (2007). "Bladder Cancer in Taiwan: Relationship to Trihalomethane Concentrations Present in Drinking-Water Supplies." *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues* **70**(19-20): 1752-1757.
- Chen, J., G. C. Douglas, T. L. Thirkill, P. N. Lohstroh, S. R. Bielmeier, M. G. Narotsky, D. S. Best, R. A. Harrison, K. Natarajan, R. A. Pegram, J. W. Overstreet and B. L. Lasley (2003). "Effect of bromodichloromethane on chorionic gonadotrophin secretion by human placental trophoblast cultures." *Toxicological Sciences* **76**(1): 75-82.
- Chen, J., T. L. Thirkill, P. N. Lohstroh, S. R. Bielmeier, M. G. Narotsky, D. S. Best, R. A. Harrison, K. Natarajan, R. A. Pegram, J. W. Overstreet, B. L. Lasley and G. C. Douglas (2004). "Bromodichloromethane inhibits human placental trophoblast differentiation." *Toxicological Sciences* **78**(1): 166-174.

- Chevrier, C., B. Junod and S. Cordier (2004). "Does ozonation of drinking water reduce the risk of bladder cancer?" *Epidemiology* **15**(5): 605-614.
- Chisholm, C., A. Cook, C. Bower and P. Weinstein (2008). "Risk of birth defects in Australian communities with high brominated disinfection by-product levels." *Environmental Health Perspectives* **In press**: doi: 10.1289/ehp.10980; online 18 April 2008.
- Christian, M. S., R. G. York, A. M. Hoberman, R. M. Diener and L. C. Fisher (2001). "Oral (drinking water) developmental toxicity studies of bromodichloromethane (BDCM) in rats and rabbits." *International journal of toxicology* **20**(4): 225-237.
- Christian, M. S., R. G. York, A. M. Hoberman, L. C. Fisher and W. R. Brown (2002a). "Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of bromodichloromethane (BDCM) in rats." *International Journal of Toxicology* **21**(2): 115-146.
- Christian, M. S., R. G. York, A. M. Hoberman, J. Frazee, L. C. Fisher, W. R. Brown and D. M. Creasy (2002b). "Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of dibromoacetic acid (DBA) in rats." *International Journal of Toxicology* **21**: 237-276.
- Chu, I., V. Secours, I. Marino and D. C. Villeneuve (1980). "The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats." *Toxicology and Applied Pharmacology* **52**: 351-353.
- Colford, J. M., S. M. Roy, M. J. Beach, A. Hightower, S. Shaw and T. J. Wade (2006). "A review of household drinking water intervention trials and an approach to the estimation of waterborne gastroenteritis in the United States." *Journal of Water and Health* **4**(Supp 2): 71-88.
- Colford, J. M., T. J. Wade, S. K. Sandhu, C. C. Wright, S. Lee, S. Shaw, K. Fox, S. Burns, A. Benker, M. A. Brookhart, M. van der Laan and D. A. Levy (2005). "A randomized, control trial of in-home drinking water intervention to reduce gastrointestinal disease." *American Journal of Epidemiology* **161**(5): 472-482.
- Cordier, S., J. Clavel, J. C. Limasset, L. VBoccon-Gibod, N. Le Moual, L. Mandereau and D. Hemon (1993). "Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study." *International Journal of Epidemiology* **22**: 403-411.
- Cragle, D. L., C. M. Shy, R. J. Struba and E. J. Siff (1985). A Case-Control Study of Colon Cancer and Water Chlorination in North Carolina. *Water Chlorination - Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*. L. Jolley Robert. Chelsea, MI, Lewis Publishers. **5**: 153-159.
- Crump, K. S. (1995). "Calculation of Benchmark Doses from Continuous Data." *Risk Analysis* **15**(1): 79-89.
- DeAngelo, A. B., F. B. Daniel, B. M. Most and G. R. Olson (1996). "The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male fischer 344 rat." *Toxicology* **114**(3): 207-221.
- DeAngelo, A. B., F. B. Daniel, B. M. Most and G. R. Olson (1997). "Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats." *Journal of Toxicology & Environmental Health* **52**(425-445).
- DeAngelo, A. B., M. H. George and D. E. House (1999). "Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F(1) mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: Dose-response determination and modes of action." *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part A* **58**(8): 485-507.
- DeAngelo, A. B., D. R. Geter, D. W. Rosenberg, C. K. Crary and M. H. George (2002). "The induction of aberrant crypt foci (ACF) in the colons of rats by trihalomethanes administered in the drinking water." *Cancer letters* **187**(1-2): 25-31.
- Dilley, J. V., N. Chernoff, D. Kay, N. Winslow and G. W. Newell (1977). "Inhalation teratology studies of five chemicals in rats." *Toxicology & Applied Pharmacology* **41**(1): 196.
- Do, M. T., N. J. Birkett, K. C. Johnson, D. Krewski, P. Villeneuve and G. Canadian Cancer Registries Epidemiology Research (2005). "Chlorination disinfection by-products and pancreatic cancer risk." *Environmental health perspectives* **113**(4): 418-424.
- Dodds, L., W. King, A. C. Allen, B. A. Armson, D. B. Fell and C. Nimrod (2004). "Trihalomethanes in public water supplies and risk of stillbirth." *Epidemiology* **15**(2): 179-186.

- Dodds, L. and W. D. King (2001). "Relation between trihalomethane compounds and birth defects." *Occupational & Environmental Medicine* **58**(7): 443-446.
- Dodds, L., W. D. King, C. Woolcoot and J. Pole (1999). "Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes." *Epidemiology* **10**(3): 233-237.
- Doyle, T. J., W. Zheng, J. R. Cerhan, C. P. Hong, T. A. Sellers, L. H. Kushi and A. R. Folsom (1997). "The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study." *American Journal of Public Health* **87**(7): 1168-1176.
- Egger, M., G. D. Smith and A. N. Phillips (1997). "Meta-analysis: Principles and procedures." *BMJ* **315**: 1533-1537.
- enHealth (2002). Environmental Health Risk Assessment - Guidelines for assessing human health risks from environmental hazards. Canberra, Australia, Department of Health and Aging & enHealth Council: 227 pp.
- Fagliano, J., M. Berry, F. Bove and T. Burke (1990). "Drinking water contamination and the incidence of leukemia: an ecologic study." *American Journal of Public Health* **80**(10): 1209-1212.
- Flaten, T. P. (1992). "Chlorination of drinking water and cancer incidence in Norway." *International journal of epidemiology* **21**(1): 6-15.
- FPTCDW (2004). Trihalomethanes in Drinking Water - Document for Public Comment. Ottawa, Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water: 59 pp.
- Freedman, D. M., K. P. Cantor, N. L. Lee, L.-S. Chen, H.-H. Lei, C. E. Ruhl and S. S. Wang (1997). "Bladder cancer and drinking water: A population-based case-control study in Washington County, Maryland (United States)." *Cancer Causes & Control* **8**(5): 738-744.
- Froese, K., M. Sinclair and S. Hrudey (2002). "Trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to DBPs in drinking water: the Adelaide Water Exposure Trial (AWET)." *Environmental Health Perspectives* **110**: in press.
- Froese, K. L., A. Wolanski and S. E. Hrudey (1999). "Factors governing odorous aldehyde formation as disinfection by-products in drinking water." *Water Research* **33**(6): 1355-1364.
- Gallagher, M. D., J. R. Nuckols, L. Stallones and D. A. Savitz (1998). "Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes." *Epidemiology* **9**(5): 484-489.
- George, M. H., G. R. Olson, D. Doerfler, T. Moore, S. Kilburn and A. B. DeAngelo (2002). "Carcinogenicity of bromodichloromethane administered in drinking water to male F344." *International journal of toxicology* **21**(3): 219-230.
- Geter, D. R., M. H. George, T. M. Moore, S. Kilburn, G. Huggins-Clark and A. B. DeAngelo (2004a). "Vehicle and mode of administration effects on the induction of aberrant crypt foci in the colons of male F344." *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* **67**(1): 23-29.
- Geter, D. R., M. H. George, T. M. Moore, S. R. Kilburn, G. Huggins-Clark and A. B. DeAngelo (2004b). "The effects of a high animal fat diet on the induction of aberrant crypt foci in the colons of male F344." *Toxicology Letters (Shannon)* **147**(3): 245-252.
- Geter, D. R., T. M. Moore, M. H. George, S. R. Kilburn, J. W. Allen, G. M. Nelson, E. Winkfield and A. B. DeAngelo (2005). "Tribromomethane exposure and dietary folate deficiency in the formation of aberrant crypt foci in the colons of F344/N rats." *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 2005 Sep* **43**(9): 1405-1412.
- Golden, R. J., S. E. Holm, D. Robinson, P. H. Julkunen and E. A. Reese (1997). "Chloroform mode of action: Implications for cancer risk assessment." *Regulatory Toxicology & Pharmacology* **26**: 142-155.
- Gottlieb, M. S. and J. K. Carr (1982). "Case-control cancer mortality study and chlorination of drinking water in Louisiana." *Environmental health perspectives* **46**: 169-177.
- Gottlieb, M. S., J. K. Carr and J. R. Clarkson (1982). "Drinking water and cancer in Louisiana - A retrospective mortality study." *American Journal of Epidemiology* **116**(4): 652-657.

- Gottlieb, M. S., J. K. Carr and D. T. Morris (1981). "Cancer and drinking water in Louisiana: colon and rectum." *International Journal of Epidemiology* **10**: 117-125.
- Graves, C. G., G. M. Matanoski and R. G. Tardiff (2001). "Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: a critical review." *Regulatory Toxicology & Pharmacology* **34**(2): 103-124.
- Guest, D. (2008). Tap water 'increases risk of birth defects'. *The West Australian*. Perth, WA, Australia: 1 & 4.
- Gulati, D. K., E. Hope, R. C. Mounce, S. Russell and K. B. Poonacha (1988). Chloroform (CAS No. 67-66-3): Reproduction and Fertility Assessment in CD-1 Mice When Administered by Gavage. Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program.
- Hard, G. C., G. A. Boorman and D. C. Wolf (2000). "Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats using chronic renal tube injury as the mode of action underlying renal tumor response." *Toxicological Sciences* **53**: 237-244.
- Harris, R. and T. Page (1974). The Implications of Cancer-Causing Substances in the Mississippi River Waters. Washington, D.C., Environmental Defence Fund.
- Hellard, M. E., M. I. Sinclair, A. B. Forbes and C. K. Fairley (2001). "A randomized, blinded, controlled trial investigating the gastrointestinal health effects of drinking water quality." *Environmental Health Perspectives* **109**(8): 773-778.
- Heywood, R., R. J. Sortwell, P. R. Noel, A. E. Street, D. E. Prentice, F. J. Roe, P. F. Wadsworth and A. N. Worden (1979). "Safety evaluation of toothpaste containing chloroform III. Long-term studies in Beagle dogs." *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* **2**: 835-851.
- Hildesheim, M. E., K. P. Cantor, C. F. Lynch, M. Dosemeci, J. Lubin, M. Alavanja and G. Craun (1998). "Drinking water source and chlorination byproducts. II. Risk of colon and rectal cancers." *Epidemiology* **9**(1): 29-35.
- Hill, R. N., T. L. Clemens, D. K. Liu, E. S. Vesell and W. D. Johnson (1975). "Genetic control of chloroform toxicity in mice." *Science* **190**(4210): 159-161.
- Hinckley, A. F., A. M. Bachand, J. R. Nuckols and J. S. Reif (2005). "Identifying public water facilities with low spatial variability of disinfection by-products for epidemiological investigations." *Occupational & Environmental Medicine* **62**(7): 494-499.
- Hoff, G., I. E. Moen, P. Mowinckel, O. Rosef, E. Nordbo, J. Sauar, M. H. Vatn and T. Torggrimsen (1992). "Drinking water and the prevalence of colorectal adenomas: an epidemiologic study in Telemark, Norway." *European Journal of Cancer Prevention* **1**(6): 423-428.
- Hoffman, F. O. and J. S. Hammonds (1994). "Propagation of Uncertainty in Risk Assessments: The Need to Distinguish Between Uncertainty Due to Lack of Knowledge and Uncertainty Due to Variability." *Risk Analysis: An International Journal* **14**(5): 707-7.
- Howards, P. P. and I. Hertz-Picciotto (2006). "Invited commentary: disinfection by-products and pregnancy loss--lessons." *American Journal of Epidemiology* **164**(11): 1052-1055.
- Hrudey, S. E. (1995). "Major concerns with quantitative cancer risk assessment for environmental risk management: North American experience." *Transactions Institution of Chemical Engineers* **73, Part B**(November, Suppl.): S24-S27.
- Hrudey, S. E., A. Gac and S. A. Daignault (1988). "Potent odor-causing chemicals arising from drinking water disinfection." *Water Science and Technology* **20**(8-9): 55-61.
- Hrudey, S. E. and E. J. Hrudey (2004). *Safe Drinking Water - Lessons From Recent Outbreaks in Affluent Nations*. London, IWA Publishing.
- Hrudey, S. E. and W. Leiss (2003). "Risk management and precaution – insights on the cautious use of evidence." *Environmental Health Perspectives* **111**(13): 1577-1581.
- Hung, R. J., P. Boffetta, L. M. Brennan, C. Malaveille, A. Hautefeuille, F. Donato, U. Gelatti, M. Spaliviero, D. Pacidi, A. Carta, A. Scotto di Carlo and S. Porru (2005). "GST, NAT, SULT1A1, CYP1B1 genetic polymorphisms, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk in a high-risk population." *International Journal of Cancer* **110**: 598-604.

- Huslin, A. (2002). In a Glass of Water, A Mother's Worst Fear. *Washington Post*. Washington, DC: C01.
- Hwang, B.-F., J. Jaakkola and H.-R. Guo (2008). "Water disinfection by-products and the risk of specific birth defects: a population-based cross-sectional study in Taiwan." *Environ Health* **7**: 23.
- Hwang, B. F. and J. J. Jaakkola (2003). "Water chlorination and birth defects: a systematic review and meta-analysis." *Archives of Environmental Health* **58**(2): 83-91.
- Hwang, B. F., P. Magnus and J. J. Jaakkola (2002). "Risk of specific birth defects in relation to chlorination and the amount of natural organic matter in the water supply." *American Journal of Epidemiology* **156**(4): 374-382.
- IARC (1991). Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Volume 52. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer. **52**: 1-544.
- IARC (2004). Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.
- ICPS (2000). Disinfectants and Disinfectant By-products. . *Environmental Health Criteria* 216. Geneva, International Program on Chemical Safety. World Health Organization.
- Ijsselmuiden, C. B., C. Gaydos, B. Feighner, W. L. Novakoski, D. Serwadda, L. H. Caris, D. Vlahov and G. W. Comstock (1992). "Cancer of the pancreas and drinking water: a population-based case-control study in Washington County, Maryland." *American Journal of Epidemiology* **136**(7): 836-842.
- Infante-Rivard, C. (2004). "Drinking water contaminants, gene polymorphisms, and fetal growth." *Environmental health perspectives* **112**(11): 1213-1216.
- Infante-Rivard, C., D. Amre and D. Sinnett (2002). "GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia." *Environmental health perspectives* **110**(6): 591-593.
- Infante-Rivard, C., E. Olson, L. Jacques and P. Ayotte (2001). "Drinking water contaminants and childhood leukemia." *Epidemiology (Cambridge, Mass)*, 2001 Jan **12**(1): 13-19.
- Isacson, P., J. A. Bean and C. Lynch (1983). "Relationships of Cancer Incidence Rates in Iowa Municipalities to Chlorination Status of Drinking Water." *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects; Volume 4 Book 2: Environment, Health Ann Arbor*: 10 ref.
- Jaakkola, J. J., P. Magnus, A. Skrondal, B. F. Hwang, G. Becher and E. Dybing (2001). "Foetal growth and duration of gestation relative to water chlorination." *Occupational & Environmental Medicine* **58**(7): 437-442.
- Jo, W. K., C. P. Weisel and P. J. Liroy (1990). "Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water." *Risk Analysis* **10**(4): 575-580.
- Jorgenson, T. A., J. R. Meierhenry, C. J. Rushbook, R. J. Bull and M. Robinson (1985). "Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F1 mice." *Fundamental & Applied Toxicology* **5**: 760-769.
- Kallen, B. A. J. and E. Robert (2000). "Drinking water chlorination and delivery outcome: A registry-based study in Sweden." *Reproductive Toxicology* **14**(4): 303-309.
- Kanarek, M. S. and T. B. Young (1982). "Drinking water treatment and risk of cancer death in Wisconsin." *Environmental health perspectives* **46**: 179-186.
- Kanitz, S., Y. Franco, V. Patrone, M. Caltabellotta, E. Raffo, C. Riggi, D. Timitilli and G. Vavera (1996). "Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth." *Environmental Health Perspectives* **104**(5): 516-520.
- Kasim, K., P. Levallois, K. C. Johnson, B. Abdous and P. Auger (2006). "Chlorination disinfection by-products in drinking water and the risk of adult leukemia in Canada." *American Journal of Epidemiology* **163**(2): 116-126.

- Keegan, T. E., J. E. Simmons and R. A. Pegram (1998). "NOAEL and LOAEL determinations of acute hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous vehicle to F344 rats." *Journal of Toxicology & Environmental Health, Part A* **55**: 65-75.
- Kendall, A. W. (1957). "Errors of the third kind in statistical consulting." *Journal of the American Statistical Association* **52**: 133-142.
- Kim, H., P. Haltmeier, J. B. Klotz and C. P. Weisel (1999). "Evaluation of biomarkers of environmental exposures: urinary haloacetic acids associated with ingestion of chlorinated drinking water." *Environmental Research* **80**: 187-195.
- King, W. D., L. Dodds and A. C. Allen (2000a). "Relation between stillbirth and specific chlorination by-products in public water supplies." *Environmental health perspectives* **108**(9): 883-886.
- King, W. D., L. Dodds, A. C. Allen, B. A. Armson, D. Fell and C. Nimrod (2005). "Haloacetic acids in drinking water and risk for stillbirth." *Occupational & Environmental Medicine* **62**(2): 124-127.
- King, W. D. and L. D. Marrett (1996). "Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada)." *Cancer Causes & Control* **7**(6): 596-604.
- King, W. D., L. D. Marrett and C. G. Woolcott (2000b). "Case-control study of colon and rectal cancers and chlorination by-products in treated water." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **9**(8): 813-818.
- Klaassen, C. D., Ed. (1996). *Casarett & Doull's Toxicology - The Basic Science of Poisons*. New York, McGraw Hill.
- Klinefelter, G. R., J. D. Suarez, N. L. Roberts and A. B. De Angelo (1995). "Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction." *Reproductive Toxicology* **9**(6): 571-578.
- Klotz, J. B. and L. Pyrch (1999). "Neural tube defects and drinking water disinfection by-products." *Epidemiology* **10**: 383-390.
- Koivusalo, M., T. Hakulinen, T. Vartiainen, E. Pukkala, J. Jaakkola, J. K. and J. Tuomisto (1998a). "Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: A population-based case-control study in Finland." *American Journal of Epidemiology* **148**(7): 704-712.
- Koivusalo, M., T. Hakulinen, T. Vartiainen, E. Pukkala, J. J. Jaakkola and J. Tuomisto (1998b). "Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population-based case-control study in Finland." *American Journal of Epidemiology* **148**(7): 704-712.
- Koivusalo, M., J. J. Jaakkola, T. Vartiainen, T. Hakulinen, S. Karjalainen, E. Pukkala and J. Tuomisto (1994). "Drinking water mutagenicity and gastrointestinal and urinary tract cancers: An ecological study in Finland." *American Journal of Public Health* **84**(8): 1223-1300.
- Koivusalo, M., E. Pukkala, T. Vartiainen, J. J. Jaakkola and T. Hakulinen (1997). "Drinking water chlorination and cancer-a historical cohort study in Finland." *Cancer Causes & Control* **8**(2): 192-200.
- Koivusalo, M., T. Vartiainen, T. Hakulinen, E. Pukkala and J. J. K. Jaakkola (1995). "Drinking water mutagenicity and leukemia, lymphomas, and cancers of the liver, pancreas, and soft tissue." *Archives of Environmental Health* **50**(4): 269-276.
- Kramer, M. D., C. F. Lynch, P. Isacson and J. W. Hanson (1992). "The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation." *Epidemiology* **3**(5): 407-413.
- Krasner, S. W. (1999). Chemistry of Disinfection By-Product Formation. *Formation and Control of Disinfection By-Products in Drinking Water*. P. Singer. Denver, American Water Works Association: 27-52.
- Krasner, S. W., M. J. McGuire, J. G. Jacangelo, N. L. Patania, K. M. Reagan and E. M. Aieta (1989). "The occurrence of disinfection by-products in US drinking water." *Journal of the American Water Works Association*: 41-53.
- Krasner, S. W., H. S. Weinberg, S. D. Richardson, S. J. Pastor, R. Chinn, M. J. Sclimenti, G. D. Onstad and A. D. Thruston Jr (2006). "Occurrence of a new generation of disinfection byproducts." *Environmental Science and Technology* **40**(23): 7175-7185.

- Krewski, D., D. Gaylor, A. Soms and M. Szyskowicz (1993). "An overview of the report: correlation between carcinogenic potency and the maximum tolerated dose: implications for risk assessment." *Risk Analysis* **13**: 383-398.
- Kukkula, M. and G. Lofroth (1997). "Chlorinated drinking water and pancreatic cancer a population-based case-control study." *European journal of public health* **7**(3): 297-301.
- Kuzma, R. J., C. M. Kuzma and R. Buncher (1977). "Ohio drinking water source and cancer rates." *American Journal of Public Health* **67**(8): 725-729.
- Land, P. C., E. L. Owen and H. W. Linde (1981). "Morphologic changes in mouse spermatozoa after exposure to inhalational anesthetics during early spermatogenesis." *Anesthesiology* **54**: 53-56.
- Larson, J. L., D. C. Wolf and B. E. Butterworth (1994). "Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatotoxicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs. ad libitum in drinking water." *Fundamental & Applied Toxicology* **22**: 90-102.
- Larson, J. L., D. C. Wolf, M. K. Morgan and B. E. Butterworth (1995). "Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys and nasal passages of female F-344 rats, induced by chloroform administered by gavage." *Food & Chemical Toxicology* **33**(6): 443-456.
- Lawrence, C. E., P. R. Taylor, B. J. Trock and A. A. Reilly (1984). "Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer." *Journal of the National Cancer Institute* **72**(3): 563-568.
- LeCurieux, F., L. Gauthier, F. Erb and D. Marzin (1995). "Use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes." *Mutagenesis* **10**(4): 333-341.
- Linder, R. E., G. K. Klinefelter, L. F. Strader, J. D. Suarez and C. J. Dyer (1994). "Acute Spermatogenic Effects of Bromoacetic Acids." *Toxicol Sci* **22**(3): 422-430.
- Linder, R. E., G. R. Klinefelter, L. F. Strader, J. D. Suarez and N. L. Roberts (1997). "Spermatotoxicity of dichloroacetic acid." *Reproductive Toxicology* **11**(5): 681-688.
- Lundberg, I., M. Ekdahl, T. Kronevi, V. Lidums and S. Lundberg (1986). "Relative hepatotoxicity of some industrial solvents after intraperitoneal injection or inhalation exposure in rats." *Environmental Research* **40**: 411-420.
- Lynch, C., F., R. Woolson, F., T. O'Gorman and K. Cantor, P. (1989). "Chlorinated drinking water and bladder cancer: Effect of misclassification on risk estimates." *Archives of Environmental Health* **44**(4): 252-259.
- Magnus, P., J. J. Jaakkola, A. Skrondal, J. Alexander, G. Becher, T. Krogh and E. Dybing (1999). "Water chlorination and birth defects." *Epidemiology* **10**(5): 513-517.
- Marcus, P. M., D. A. Savitz, R. C. Millikan and H. Morgenstern (1998). "Female breast cancer and trihalomethane levels in drinking water in North Carolina." *Epidemiology* **9**(2): 156-160.
- Marx, J. (1974). "Drinking water: Another source of carcinogens?" *Science* **186**: 809-811.
- McGeehin, M. A., J. S. Reif, J. C. Becher and E. J. Mangione (1993). "Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado." *American Journal of Epidemiology* **138**(7): 492-501.
- Michaud, D. S., M. Kogevinas, K. P. Cantor, C. M. Villanueva, M. Garcia-Closas, N. Rothman, N. Malats, F. X. Real, C. Serra, R. Garcia-Closas, A. Tardon, A. Carrato, M. Dosemeci and D. T. Silverman (2007). "Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer." *Environmental health perspectives* **115**(11): 1569-1572.
- Morris, R. D., A. M. Audet, I. F. Angelillo, T. C. Chalmers and F. Mosteller (1992). "Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis." *American Journal of Public Health* **82**(7): 955-963.
- Murray, F. J., B. A. Schwetz, J. G. McBride and R. E. Staples (1979). "Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring." *Toxicology and Applied Pharmacology* **50**: 512-522.

- Narotsky, M. G., R. Pegram and R. J. Kavlock (1997). "Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats." *Fundamental & Applied Toxicology* **40**: 30-36.
- NCI (1976). Carcinogenesis Bioassay of Chloroform. Bethesda, MD, National Cancer Institute.
- Nieuwenhuijsen, M., M. Toledano, J. Bennett, N. Best, P. Hambly, C. de Hoogh, D. Wellesley, P. Boyd, L. Abramsky, N. Dattani, J. Fawell, D. Briggs, L. Jarup and P. Elliott (2008). "Chlorination disinfection by-products and risk of congenital anomalies in England and Wales." *Environ Health Perspect* **116**(2): 216-222.
- Nieuwenhuijsen, M., M. Toledano, N. Eaton, J. Fawell and P. Elliott (2000a). "Chlorination disinfection by-products in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review." *Occupational and Environmental Medicine* **57**: 73-85.
- Nieuwenhuijsen, M. J., M. B. Toledano, N. E. Eaton, J. Fawell and P. Elliott (2000b). "Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review." *Occupational & Environmental Medicine* **57**(2): 73-85.
- Nieuwenhuijsen, M. J., M. B. Toledano and P. Elliott (2000c). "Uptake of chlorination disinfection by-products; a review and a discussion of its implications for exposure assessment in epidemiological studies." *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* **10**(6 Pt 1): 586-599.
- NRC (1983). *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington, DC, National Research Council, National Academies Press.
- NRC (1994). *Science and Judgment in Risk Assessment*. Washington, DC, National Research Council, National Academies Press.
- NRC (1996). *Understanding Risk: Informing Decisions in a Democratic Society*. Washington, DC, National Research Council, National Academies Press.
- NTP (1987). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromodichloromethane in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program.
- NTP (1998). Short Term Reproductive and Developmental Toxicity of Bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) Administered in the Drinking Water to Sprague-Dawley Rats. Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program.
- NTP (2006). Toxicology and Carcinogenesis Studies of Bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in Male F344/N Rats and Female B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program.
- Odom, R., S. Regli, M. Messner, J. Cromwell and M. Javdan (1999). "Benefit-cost analysis of the Stage 1 D/DBP Rule." *Journal American Water Works Association* **91**(4): 137-147.
- Olin, S. S., Ed. (1999). *Exposure to Contaminants in Drinking Water*. Boca Raton, FL, CRC Press.
- P/CCRARM (1997). *Risk Assessment and Risk Management in Regulatory Decision-Making*. Washington, DC, The Presidential / Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management.
- Palmer, A. K., A. E. Street, F. J. Roe, A. N. Worden and N. J. Van Abbe (1979). "Safety evaluation of toothpaste containing chloroform II. Long-term studies in rats." *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* **2**: 821-833.
- Paustenbach, D. J., Ed. (1989). *The Risk Assessment of Environmental and Human Health Hazards: A Textbook of Case Studies*. New York, J. Wiley & Sons.
- Pegram, R. A., M. E. Andersen, S. H. Warren, T. M. Ross and L. D. Claxton (1997). "Glutathione S-Transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in Salmonella typhimurium: Contrasting results with bromodichloromethane and chloroform." *Toxicology and Applied Pharmacology* **144**: 183-188.
- Pontius, F. W. (2000). "Chloroform: Science, Policy and Politics." *Journal American Water Works Association* **92**(5): 12, 14, 16, 18.
- Poole, C. and S. Greenland (1999). "Random-effects meta-analyses are not always conservative." *American Journal of Epidemiology* **150**(5): 469-475.

- Porter, C. K., S. D. Putnam, K. L. Hunting and M. R. Riddle (2005). "The effect of trihalomethane and haloacetic acid exposure on fetal growth in a Maryland county." *American Journal of Epidemiology* **162**(4): 334-344.
- Ranmuthugala, G., L. Pilotto, W. Smith, T. Vimalasiri, K. Dear and R. Douglas (2003). "Chlorinated drinking water and micronuclei in urinary bladder epithelial cells." *Epidemiology* **14**(5): 617-622.
- Reif, J., A. Bachand and M. E. Andersen (2000). Reproductive and developmental effects of disinfection by-products. Ottawa, Ontario, Health Canada: 83.
- Reif, J. S., M. C. Hatch, M. Bracken, L. B. Holmes, B. A. Schwetz and P. C. Singer (1996). "Reproductive and developmental effects of disinfection by-products in drinking water." *Environmental health perspectives* **104**(10): 1056-1061.
- Richardson, S. D., M. J. Plewa, E. D. Wagner, R. Schoeny and D. M. DeMarini (2007). "Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research." *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* **636**(1-3): 178-242.
- Richmond, R. E., J. Rickabaugh, J. Huffman and N. Epperly (1987). "Colorectal cancer mortality and incidence in Campbell County, Kentucky." *Southern Medical Journal* **80**(8): 953-957.
- Roe, F. J., A. K. Palmer, A. N. Worden and N. J. Van Abbe (1979). "Safety evaluation of toothpaste containing chloroform I. Long-term studies in mice." *Journal of Environmental Pathology and Toxicology* **2**: 799-819.
- Rook, J. J. (1974). "Formation of haloforms during chlorination of natural waters." *Water Treatment Examination* **23**: 234-243.
- Ruddick, J. A., D. C. Villeneuve and I. Chu (1983). "A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat." *Journal of Environmental Science & Health Part B* **18**(3): 333-349.
- Savitz, D. A., K. W. Andrews and L. M. Pastore (1995). "Drinking water and pregnancy outcome in central North Carolina: source, amount, and trihalomethane levels." *Environmental health perspectives* **103**(6): 592-596.
- Savitz, D. A., P. Singer, K. E. Hartmann, A. Herring, H. Weinberg, C. Makarushka, C. S. Hoffman, R. Chan and R. Maclehose (2005). Drinking Water Disinfection By-Products and Pregnancy Outcome. Denver, Awwa Research Foundation, U.S. Environmental Protection Agency: 209 pp.
- Savitz, D. A., P. C. Singer, A. H. Herring, K. E. Hartmann, H. S. Weinberg and C. Makarushka (2006). "Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss." *American Journal of Epidemiology* **164**(11): 1043-1051.
- Schwetz, B. A., B. K. Leong and P. J. Gehring (1974). "Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats." *Toxicology and Applied Pharmacology* **22**: 442-451.
- Shaw, G. M., D. Ranatunga, T. Quach, E. Neri, A. Correa and R. R. Neutra (2003). "Trihalomethane exposures from municipal water supplies and selected congenital malformations." *Epidemiology* **14**(2): 191-199.
- Smith, M. K., J. L. Randall, E. J. Read and J. A. Stober (1989). "Teratogenic Activity of Trichloroacetic Acid in the Rat." *Teratology* **40**(5): 445-452.
- Smith, M. K., J. L. Randall, E. J. Read and J. A. Stober (1992). "Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat." *Teratology* **46**(3): 217-223.
- Stocker, K. J., J. Statham, W. R. Howard and R. J. Proudlock (1997). "Assessment of the potential *in vivo* genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform." *Mutagenesis* **12**(3): 169-173.
- Suarez-Varela, M. M. M., A. Llopis Gonzalez, M. L. Tejerizo Perez and E. Ferrer Caraco (1994). "Chlorination of drinking water and cancer incidence." *Journal of Environmental Pathology Toxicology and Oncology* **13**(1): 39-41.
- Swan, S. H. and K. Waller (1998). "Disinfection by-products and adverse pregnancy outcomes: what is the agent and how should it be measured?[comment]." *Epidemiology* **9**(5): 479-481.

- Symons, J. M. (1975). National organics reconnaissance survey. *Preliminary Assessment of Suspected Carcinogens in Drinking Water (Appendices)*. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency: 12-100.
- Symons, J. M. (2001a). "The early history of disinfection by-products: A personal chronicle (Part I)." *Environmental Engineer* **37**(1): 20-26.
- Symons, J. M. (2001b). "The early history of disinfection by-products: A personal chronicle (Part II)." *Environmental Engineer* **37**(2): 7-15.
- Tao, X., H. Zhu and G. M. Matanoski (1999). "Mutagenic drinking water and risk of male esophageal cancer: A population-based case-control study." *American Journal of Epidemiology* **150**(5): 443-452.
- Tardiff, R. G., M. L. Carson and M. E. Ginevan (2006). "Updated weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products." *Regulatory Toxicology & Pharmacology* **45**(2): 185-205.
- Thompson, D. J., S. D. Warner and V. B. Robinson (1974). "Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit." *Toxicology and Applied Pharmacology* **29**: 348-357.
- Toledano, M. B., M. J. Nieuwenhuijsen, N. Best, H. Whitaker, P. Hambly, C. de Hoogh, J. Fawell, L. Jarup and P. Elliot (2005). "Relation of Trihalomethane Concentrations in Public Water Supplies to Stillbirth and Birth Weight in Three Water Regions in England." *Environmental health perspectives* **113**(2): 225-232.
- Topham, J. C. (1981). Evaluation of some chemicals by the sperm morphology assay. *Progress in Mutation Research*. F. J. de Serres and J. Ashby. New York, Elsevier / North Holland. **1**: 718-720.
- Toth, G. P., K. C. Kelty, E. L. George, E. J. Read and M. K. Smith (1992). "Adverse Male Reproductive Effects following Subchronic Exposure of Rats to Sodium Dichloroacetate." *Toxicol Sci* **19**(1): 57-63.
- U.S.PHS (1964). Smoking and health: Report of the advisory committee to the Surgeon General of the Public Health Service. *PHS Publication*. Washington, D.C., United States Public Health Service.
- USEPA (1974). Draft Analytical Report New Orleans Water Supply Study (Lower Mississippi River Facility, Slidell, Louisiana). Cincinnati, OH, U.S. Environmental Protection Agency.
- USEPA (1998a). 40 CFR Parts 9, 141, and 142 - Disinfectants and Disinfection Byproducts; Final Rule. *National Primary Drinking Water Regulations*, Federal Register. **63**: 69389-69476.
- USEPA (1998b). National Primary Drinking Water Regulations: Disinfectants and Disinfection Byproducts Notice of Data Availability: Proposed Rule, Federal Register 15673-15692.
- USEPA (1998c). National Primary Drinking Water Regulations: Disinfectants and Disinfection Byproducts; Final Rule., Federal Register. **63**: **241**: 69389-69476.
- USEPA (2004). An Examination of EPA Risk Assessment Principles and Practices. *Office of the Science Advisor Staff Paper*. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency: 182 pp.
- USEPA (2005). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. *Risk Assessment Forum*. Washington, D.C., U.S. Environmental Protection Agency.
- Vena, J. E., S. Graham, J. Freudenheim, J. Marshall, M. Zielenzny, M. Swanson and G. Sufrin (1993). "Drinking water, fluid intake, and bladder cancer in western New York." *Archives of Environmental Health* **48**(3): 191-198.
- Villanueva, C. M., K. P. Cantor, S. Cordier, J. J. K. Jaakkola, W. D. King, C. F. Lynch, S. Porru and M. Kogevinas (2004). "Disinfection byproducts and bladder cancer - A pooled analysis." *Epidemiology* **15**(3): 357-367.
- Villanueva, C. M., K. P. Cantor, J. O. Grimalt, N. Malats, D. Silverman, A. Tardon, R. Garcia-Closas, C. Serra, A. Carrato, G. Castano-Vinyals, R. Marcos, N. Rothman, F. X. Real, M. Dosemeci and M. Kogevinas (2007). "Bladder cancer and exposure to water disinfection

- by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools." *American Journal of Epidemiology* **165**(2): 148-156.
- Villanueva, C. M., F. Fernandez, N. Malats, J. O. Grimalt and M. Kogevinas (2003). "Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer." *Journal of Epidemiology & Community Health* **57**(3): 166-173.
- Vinceti, M., G. Fantuzzi, L. Monici, M. Cassinadri, G. Predieri and G. Aggazzotti (2004). "A retrospective cohort study of trihalomethane exposure through drinking water and cancer mortality in northern Italy." *Science of the Total Environment* **330**(1-3): 47-53.
- Vinten-Johansen, P., H. Brody, N. Paneth, S. Rachman and M. Rip (2003). *Cholera, Chloroform and the Science of Medicine - A Life of John Snow*. Oxford, Oxford University Press.
- Waller, K., S. H. Swan, G. DeLorenze and B. Hopkins (1998). "Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion." *Epidemiology* **9**(2): 134-140.
- Waller, K., S. H. Swan, G. Windham and L. Fenster (2001a). "Influence of exposure assessment method in an epidemiologic study of trihalomethane exposure and spontaneous abortion." *American Journal of Epidemiology* **153**(11): 540.
- Waller, K., S. H. Swan, G. C. Windham and L. Fenster (2001b). "Influence of exposure assessment methods on risk estimates in an epidemiologic study of total trihalomethane exposure and spontaneous abortion." *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology* **11**(6): 522-531.
- Waller, K., S. H. Swan, S. C. Windham and L. Fenster (2001c). "Influence of exposure assessment methods on risk estimates in an epidemiologic study of total trihalomethane exposure and spontaneous abortion." *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* **11**(6): 522-531.
- WHO. (2004). "Water, sanitation and hygiene links to health, Facts and figures updated to November 2004." Retrieved 4 July, 2008, from http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/facts2004/en/
- Wilkins, J. R., 3rd and G. W. Comstock (1981). "Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland." *American Journal of Epidemiology* **114**(2): 178-190.
- Windham, G. C., K. Waller, M. Anderson, L. Fenster, P. Mendola and S. Swan (2003). "Chlorination by-products in drinking water and menstrual cycle function." *Environmental health perspectives* **111**(7): 935-941.
- Wright, J. M., J. Schwartz and D. W. Dockery (2003). "Effect of trihalomethane exposure on fetal development." *Occupational & Environmental Medicine* **60**(3): 173-180.
- Wright, J. M., J. Schwartz and D. W. Dockery (2004). "The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration." *Environmental health perspectives* **112**(8): 920-925.
- Yang, C.-Y., B.-H. Cheng, S.-S. Tsai, T.-N. Wu, M.-C. Lin and K.-C. Lin (2000). "Association between chlorination of drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan." *Environmental Health Perspectives* **108**(8): 765-768.
- Yang, C., H. Chiu, M. Cheng and S. Tsai (1998). "Chlorination of drinking water and cancer mortality in Taiwan." *Environmental Research, Section A* **78**(1): 1-6.
- Yang, C. Y. (2004). "Drinking water chlorination and adverse birth outcomes in Taiwan." *Toxicology* **198**(1-3): 249-254.
- Yang, C. Y., Z. P. Xiao, S. C. Ho, T. N. Wu and S. S. Tsai (2007). "Association between trihalomethane concentrations in drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan." *Environmental research* **104**(3): 390-395.
- Young, T. B. and M. S. Kanarek (1983). "Matched Pair Case Control Study of Drinking Water Chlorination and Cancer Mortality." *Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects; Volume 4 Book 2: Environment, Health Ann Arbor*: 20 ref.
- Young, T. B., M. S. Kanarek and A. A. Tsiatis (1981). "Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality." *Journal of the National Cancer Institute* **67**(6): 1191-1198.

- Young, T. B., D. A. Wolf and M. S. Kanarek (1987). "Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin." *International journal of epidemiology* **16**(2): 190-197.
- Zierler, S., R. A. Danley and L. Feingold (1986). "Type of disinfectant in drinking water and patterns of mortality in Massachusetts." *Environmental Health Perspectives* **69**: 275-279.
- Zierler, S., L. Feingold, R. A. Danley and G. Craun (1988). "Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water - A case-control study." *Archives of Environmental Health* **43**(2): 195-200.

8. ANNEXES

Annexe 1

Études de cancérogenèse à long terme sur les SPD par chloration

Tableau A1-1 Études de cancérogenèse à long terme sur le chloroforme

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du foie	Souris B6C3F ₁ des deux sexes	M : 138 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 238 « dose élevée » = 477 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 138 « dose élevée » = 277 92-93 sem.	27-115 ^c %	Sans objet (s. o.) gavage	À la dose élevée, des tumeurs du foie sont apparues chez 98 % des mâles et 95 % des femelles. À faible dose, cet effet a été observé chez 36 % des mâles et 80 % des femelles. À faible dose, hyperplasie nodulaire hépatique rapportée chez 10 des 50 souris chez qui aucune tumeur n'a été décelée.	NCI (1976)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du foie	Rat Osborne-Mendel des deux sexes	S : 180 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 100 « dose élevée » = 200 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 90 « dose élevée » = 180 78 sem. 0, 17 et 60 mg/kg/j gavage (pâte dentifrice)	14-17 %	S. O. gavage	Une baisse des taux de survie et du gain pondéral a été observée dans tous les groupes traités. Une tumeur hépatique est survenue chez un mâle (2 %) à la dose 180 mg/kg/j, mais cette observation n'est pas significative sur le plan statistique par rapport aux témoins et il n'y a pas eu d'autre tumeur hépatique décelée aux autres niveaux de dose.	NCI (1976)
Tumeurs du foie	Souches de souris C57BL, CF1 et CBA des deux sexes	60 mg/kg/j	0, 17 et 60 mg/kg/j gavage (pâte dentifrice)	12-50 %		Le même nombre de tumeurs hépatiques (5 chez les femelles) a été observé chez les 208 témoins et dans le groupe traité à 60 mg/kg/j, qui comprenait 104 souris (même proportion des deux sexes).	Roe et al. (1979)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du foie	Chien Beagle pure race	30 mg/kg/j	0, 15 et 30 mg/kg/j 6 j/sem. pendant 7,5 ans (capsules de gélatine mélangées aux aliments)	On ne connaît pas la DL ₅₀ chez le chien. La dose préliminaire de 120 mg/kg/j n'a pas été létale	S. O.	Absence complète de tumeurs du foie, à tous les niveaux de dose. Des kystes graisseux ont été observés à la DMENO de 15 mg/kg/j (ajustée à 13 mg/kg/j en raison de la dose établie sur 6 j/sem.). Santé Canada a adopté cette DMENO pour effectuer l'évaluation des risques du chloroforme et établir la CMA de cette substance, représentative des THM, dans les <i>Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada</i> (Santé Canada, 2005).	Heywood et al. (1979)
Tumeurs du foie	Rat Sprague-Dawley des deux sexes	60 mg/kg/j	0, 60 mg/kg-j gavage (pâte dentifrice)	5,7 %	S. O.	Aucune tumeur du foie n'a été observée chez les deux sexes dans l'ensemble des groupes traités.	Palmer et al. (1979)
Tumeurs du foie	Souris B6C3F ₁ femelle	S : 1 800 mg/L (263 mg/kg/j)	Orale (eau) 0-1 800 mg/L (0-263 mg/kg/j) 104 sem.	53-219 %	18 000	Le groupe soumis à la dose la plus élevée a affiché une incidence combinée d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires de 5 % comparativement à 6 % dans les groupes témoins. L'étude se distingue de celle du NCI (1976) parce que le chloroforme dilué dans l'eau était consommé <i>ad libitum</i> , alors qu'il était ingéré dissous dans l'huile de maïs sous forme de bol alimentaire dans l'étude du NCI par gavage.	Jorgenson et al. (1985)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du rein	Souris B6C3F ₁ des deux sexes	S : 477 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 238 « dose élevée » = 477 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 138 « dose élevée » = 277 92-93 sem.	95–400 ^c %	S. O. gavage	La dose de 138 mg/kg/j a généré un cancer du rein (2 %) chez les souris mâles et la dose de 277 mg/kg/j en a produit 2 (4 %). Toutefois, une tumeur du rein (6 %) a été observée chez le témoin, ce qui rend l'incidence des tumeurs du rein non significative en fonction de la dose de chloroforme.	NCI (1976)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du rein	Rat Osborne-Mendel des deux sexes	M : 90 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 100 « dose élevée » = 200 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 90 « dose élevée » = 180 78 sem.	7–8,5 %	S. O. gavage	Une baisse du taux de survie et du gain pondéral a été observée dans tous les groupes traités. Chez les rats mâles, 4 tumeurs du rein (8 %) ont été observées à la dose de 90 mg/kg/j et 12 tumeurs (24 %), à la dose de 180 mg/kg/j. Aucune tumeur n'a été décelée chez les témoins.	NCI (1976)
Tumeurs du rein	Souches de souris C57BL, CF1 et CBA des deux sexes	17 mg/kg/j	0, 17 et 60 mg/kg/j gavage (pâte dentifrice)	3,4–14 %	S. O.	Dans le groupe soumis à la dose élevée, 8 souris mâles seulement ont développé des tumeurs du rein (3 tumeurs possiblement malignes, 5 adénomes corticaux bénins).	Roe et al. (1979)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du rein	Chien Beagle pure race	30 mg/kg/j	0, 15 et 30 mg/kg-j 6 j/semaine pendant 7,5 ans (capsules de gélatine mélangées aux aliments)	On ne connaît pas la DL ₅₀ chez le chien. La dose préliminaire de 120 mg/kg/j n'a pas été létale	S. O.	Absence totale de tumeurs du rein à tous les niveaux de dose de l'essai.	Heywood et al. (1979)
Tumeurs du rein	Rat Sprague-Dawley des deux sexes	60 mg/kg/j	0, 60 mg/kg/j gavage (pâte dentifrice)	5,7 %	S. O.	Absence totale de tumeurs du rein, pour les deux sexes, à tous les niveaux de dose de l'essai.	Palmer et al. (1979)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du rein	Rat Osborne-Mendel mâle	S : 900 mg/L (81 : mg/kg/j)	Orale (eau) 0-1 800 mg/L (0-160 mg/kg/j) 104 sem.	6,3-7,6 %	9 000	<p>La consommation de liquides et d'aliments a diminué à tous les niveaux de dose. Comme la consommation de liquides du groupe soumis à la dose élevée ne représentait que 67 % de celle des témoins, compte tenu de sa consommation d'aliments réduite, une perte pondérale de 25 % par rapport aux témoins a été observée dans ce groupe à la fin de l'expérience.</p> <p>Des tumeurs du rein ont été décelées chez les témoins (2 %), aux doses de 200 mg/L (2 %), 400 mg/L (5 %), 900 mg/L (6 %) et 1 800 mg/L (14 %). L'incidence était statistiquement significative seulement dans le groupe soumis à la dose la plus élevée.</p>	Jorgenson et al. (1985)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du rein	Rat Osborne-Mendel mâle	S : 400 mg/L (38 mg/kg/j)	Orale (eau) 0-1 800 mg/L (0-160 mg/kg/j) 104 sem.	3,0-3,4 %	4 000	Il s'agit d'une réévaluation de l'étude de Jorgenson et al. (1985) à la recherche de signes de cytotoxicité et de prolifération régénérative dans les tumeurs de rein chez le rat. Tous les rats traités à 1 800 mg/L et la moitié de ceux traités à 900 mg/L présentaient des signes de cytotoxicité allant de légers à modérés, ce qui suggère un mécanisme de cancérogénicité du chloroforme basé sur une cytotoxicité soutenue et l'hyperplasie régénérative chronique (prolifération cellulaire induisant des tumeurs).	Hard et al. 2000

^a Chez la souris, selon la souche, la DL₅₀ orale du chloroforme s'étend de 120 à 500 mg/kg (Hill et al., 1975).

^b Chez le rat femelle, la DL₅₀ orale du chloroforme est de 1 060 mg/kg/j (Thompson et al., 1974) et de 1 117 (Chu et al., 1980) à 1 280 mg/kg/j (Thompson et al., 1974) dans l'huile de maïs.

^c À première vue, la souris B6C3F₁ de l'essai ne peut être aussi sensible que la souche de souris la plus sensible testée par Hill et al. (1975), mais la dose d'essai la plus forte est certainement très élevée par rapport aux concentrations létales aiguës du chloroforme auxquelles on peut s'attendre chez la souris.

Tableau A1-2 Études de cancérogenèse à long terme sur le bromodichlorométhane (BDCM)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du foie	Souris B6C3F ₁ des deux sexes	M : 75 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) doses : 5 j/sem. <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 75 « dose élevée » = 150 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 50 « dose élevée » = 100 102 sem.	7,7 %	S. O. gavage	Chez les souris femelles, l'incidence combinée des adénomes et des carcinomes était significativement plus élevée dans le groupe exposé à la faible dose que chez les témoins.	NTP (1987)
Tumeurs du foie	Rat Osborne-Mendel des deux sexes	S : 100 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) doses : 5 j/sem. <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 50 « dose élevée » = 100 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 50 « dose élevée » = 100 102 sem.	10-11 %	S. O. gavage	Un mâle du groupe soumis à la dose élevée a développé une tumeur du foie, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif par rapport aux témoins. L'incidence de la nécrose a été légèrement supérieure chez les rats mâles traités. Des changements cellulaires ont été observés chez les rats femelles traités à la dose élevée. L'incidence des métamorphoses graisseuses a été plus élevée chez les rats mâles et femelles traités.	NTP (1987)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du foie	Rat F344/N mâle	M : 3,9 mg/kg/j	Orale (eau) doses continues 0-620 mg/L (0-36,3 mg/kg/j) 78 sem.	4 %	39 000	Une incidence accrue de tumeurs du foie a été observée aux doses de 3,9 et 20,6 mg/kg/j, mais la prévalence et la multiplicité tumorales ont fléchi au niveau de dose le plus élevé (36,3 mg/kg/j).	George et al. (2002)
Tumeurs du foie	Souris B6C3F ₁ mâle	S : 43,4 mg/kg/j	Orale (eau) doses continues 0-490 mg/L (0-43,4 mg/kg/j) 78 sem.	4,6 %	31 000	Aucune hausse du nombre de tumeurs du foie, à tous les niveaux de dose.	George et al. (2002)
Tumeurs du foie	souris B6C3F ₁ femelle	S : 700 mg/L (36 mg/kg/j)	Orale (eau) 0-700 mg/L (0-36 mg/kg/j) 104 sem.	3,8 %	44 000	L'incidence combinée des adénomes ou des carcinomes hépatocellulaires a diminué par rapport aux témoins et elle était significativement plus basse dans le groupe soumis à la dose la plus élevée par rapport aux témoins.	NTP (2006)
Tumeurs du foie	Rat F344/N mâle	S : 700 mg/L (25 mg/kg/j)	Orale (eau) 0-700 mg/L (0-25 mg/kg/j) 104 sem.	2,7 %	44 000	L'inflammation chronique du foie était significativement plus élevée dans les groupes soumis aux doses de 350 et 700 mg/L par rapport aux témoins, mais le BDCM n'a pas fait croître l'incidence des tumeurs du foie.	NTP (2006)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du rein	Souris B6C3F ₁ des deux sexes	S : 25 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) doses : 5 j/sem. <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 75 « dose élevée » = 150 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 25 « dose élevée » = 50 102 sem.	2,7 %	S. O. gavage	Aucune tumeur des cellules rénales n'a été décelée chez les femelles. L'incidence combinée des adénomes ou des adénocarcinomes des cellules tubulaires du rein a crû avec la dose et était significativement plus élevée dans le groupe soumis à la dose la plus élevée par rapport aux témoins.	NTP (1987)
Tumeurs du rein	Rat Osborne-Mendel des deux sexes	S : 50 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) doses : 5 j/sem. <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 50 « dose élevée » = 100 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 50 « dose élevée » = 100 102 sem.	5,5 %	S. O. gavage	Chez les mâles comme chez les femelles, l'incidence combinée des adénomes ou des adénocarcinomes des cellules tubulaires du rein a crû avec la dose et était significativement plus élevée dans le groupe soumis à la dose la plus élevée par rapport aux témoins.	NTP (1987)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du rein	Rat F344/N mâle	S : 620 mg/L (36,3 mg/kg/j)	Orale (eau) doses continues 0-620 mg/L (0-36,3 mg/kg/j) 78 sem.	4 %	39 000	Aucune hausse du nombre de tumeurs du rein n'a été observée dans l'étude.	George et al. (2002)
Tumeurs du rein	Souris B6C3F ₁ Mâle	S : 490 mg/L (43,4 mg/kg/j)	Orale (eau) doses continues 0-490 mg/L (0-43,4 mg/kg/j) 78 sem.	4,6 %	31 000	Aucune hausse du nombre de tumeurs du rein n'a été observée dans l'étude, quelle que soit la dose considérée.	George et al. (2002)
Tumeurs du rein	Souris B6C3F ₁ femelle	S : 700 mg/L (36 mg/kg/j)	Orale (eau) doses continues 0-700 mg/L (0-36 mg/kg/j) 104 sem.	3,8 %	44 000	Aucune hausse du nombre de tumeurs du rein n'a été observée dans l'étude, quelle que soit la dose considérée.	NTP (2006)
Tumeurs du rein	Rat F344/N mâle	S : 700 mg/L (25 mg/kg/j)	Orale (eau) 0-700 mg/L (0-25 mg/kg/j) 104 sem.	2,7 %	44 000	Aucune tumeur n'a été attribuée à l'exposition au BDCM.	NTP (2006)

Effets	Produits testés	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du gros intestin	Rat Osborne-Mendel des deux sexes	M : 50 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) doses : 5 j/sem. <u>fem. (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 50 « dose élevée » = 100 <u>mâles (mg/kg/j)</u> 0, « faible dose » = 50 « dose élevée » = 100 102 sem.	5,5 %	S. O. gavage	L'incidence des adénosarcomes était significativement plus élevée aux doses faible et élevée comparativement aux témoins chez les mâles.	NTP (1987)
Tumeurs du gros intestin	Rat F344/N mâle	S : 620 mg/L (36,3 mg/kg/j)	Orale (eau) doses continues 0-620 mg/L (0-36,3 mg/kg/j) 78 sem.	4 %	39 000	Aucune hausse du nombre de tumeurs du gros intestin n'a été observée dans l'étude. Ce type de tumeur n'a été décelé que chez un témoin.	George et al. (2002)
Tumeurs du gros intestin	Rat Osborne-Mendel mâle	S : 700 mg/L (25 mg/kg/j)	Orale (eau) 0-700 mg/L (0-25 mg/kg/j) 104 sem.	2,7 %	44 000	Aucune tumeur n'a été attribuée à l'exposition au BDCM.	NTP (2006)

^a Chez le rat Sprague-Dawley, la DL₅₀ orale du BDCM est de 969 mg/kg/j chez la femelle et de 916 mg/kg/j chez le mâle (Chu et al., 1980).

^b La DL₅₀ orale du BDCM n'a pas été trouvée pour la souris; pour le rat, la valeur moyenne de 943 mg/kg/j tirée de Chu et al. (1980) a été utilisée.

Tableau A1-3 Études de cancérogenèse à long terme sur les acides haloacétiques (AHA)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Acide dichloroacétique				DL ₅₀ orale = 5 000 mg/kg chez les rongeurs (Stacpoole et al., 1998)			
Tumeurs du foie	Souris B6C3F ₁ des deux sexes	M : 1 000 mg/L (170 mg/kg/j)	Orale (eau potable) 0, 1 000, 2 000 mg/L (170 mg/kg/j, 340 mg/kg/j) jusqu'à 52 sem.	3,4 %	12 500	Des tumeurs hépatocellulaires ont été induites à 2 000 mg/L chez les mâles, mais pas chez les femelles. La réponse tumorigène a été attribuée à l'hépatomégalie et aux lésions de nécrose focale associées.	Bull et al., (1990)
Tumeurs du foie	Souris B6C3F ₁ Mâle	M : 50 mg/L (8 mg/kg/j)	Orale (eau potable) 0, 50, 500, 1 000, 2 000 ou 3 500 mg/L (8, 84, 168, 315 ou 429 mg/kg/j) 90-100 sem.	0,16 %	625	La multiplicité (nombre de tumeurs par animal) des tumeurs hépatocellulaires a augmenté à tous les niveaux de dose comparativement aux témoins. L'incidence cumulative des tumeurs hépatocellulaires était significativement plus forte chez les souris exposées aux doses de 1 000 mg/L et plus.	DeAngelo et al. (1999)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tumeurs du foie	Rat F344/N mâle	S : 50 mg/L 3,6 mg/kg/j	Orale (eau potable) 50, 500, 1 600 mg/L (3,6, 40, 139 mg/kg/j) 100 sem.	0,07 %	625		DeAngelo et al. (1996)
Acide trichloroacétique				DL ₅₀ orale = 5 000 mg/kg chez le rat (Bailey et White, 1965) <i>Residue Review</i> 10 : 97.			
Tumeurs du foie	Souris B6C3F ₁ des deux sexes	M : 1 000 mg/L (164 mg/kg/j)	Orale (eau potable) 0, 1 000, 2 000 mg/L (164 mg/kg/j, 329 mg/kg/j) jusqu'à 52 sem.	3,3 %	12 500	Des tumeurs hépatocellulaires ont été induites aux deux doses d'acide trichloroacétique chez les mâles, mais non pas chez les femelles. Les résultats n'étaient cependant pas statistiquement significatifs par rapport aux témoins.	Bull et al. (1990)
Tumeurs du foie	Rat F344/N mâle	S : 5 000 mg/L (364 mg/kg/j)	Orale (eau) doses continues 50, 500, 5 000 mg/L (3,6, 32,5, 364 mg/kg/j) 100 sem.	7,3 %	62 500	Aucun signe de tumeurs par rapport aux témoins, tous sièges et toutes doses confondus.	DeAngelo et al. (1997)

Annexe A2

Études épidémiologiques sur le cancer et les SPD par chloration

Table A2-1 Études épidémiologiques des sièges de cancer autres que la vessie, le côlon et le rectum

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Do et al. (2005)	1994-1997	Étude cas-témoins menée dans la population	Alberta, C.-B., Manitoba, N.-É., Ontario et Saskatchewan, au Canada	486 nouveaux cas de cancer du pancréas et 3 596 témoins appariés dans la population	0,86 (0,58–1,28) Négative (NS)	Non	Non	Les données sur les THM provenant de 4 relevés effectués en 1975, 1988 et 1995 ont servi à estimer les teneurs de THM des sources d'eau municipales; les teneurs mesurées ont par la suite été appliquées également à tous les résidants et les estimations obtenues ont été reliées au lieu de résidence des cas en fonction des réponses fournies à un questionnaire individuel.
Kasim et al. (2006)	1994-1997	Étude cas-témoins menée dans la population	Canada, toutes les provinces, sauf le Québec et le N.-B.	686 nouveaux cas de leucémie et 3 420 témoins pour lesquels on disposait de données sur la qualité de l'eau depuis au moins les 30 dernières années	Tous les cas de leucémie adulte 0,77 (0,59–1,02) Négative (NS) L. myélocytaire chronique 1,72 (1,01-3,08) Positive*	Non Non	Non Oui	Des sources d'information multiples sur les teneurs en THM des réserves d'eau des collectivités, variant selon la province, ont été intégrées aux inventaires des réseaux d'aqueduc municipaux qui décrivent les changements apportés aux pratiques de traitement de l'eau afin de créer un modèle de régression linéaire pour estimer les niveaux d'exposition aux THM selon l'usine de traitement. L'exposition de chaque sujet a été calculée selon son lieu de résidence, et ses antécédents d'utilisation de la source d'eau reliés au modèle de données sur les THM en fonction de la zone géographique et du temps.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Infante-Rivard et al. (2002)	1980-1993	Étude de cas tirés d'une étude cas-témoins précédente	Québec, au Canada	Les marqueurs génétiques des systèmes enzymatiques métaboliques pertinents GSTT1 et CYP2E1*5 ont été évalués chez 170 nouveaux cas pédiatriques de leucémie aiguë lymphoblastique.	Rapport de cotes de l'interaction RCI 9,1 (1,4-57,8) GSTT1 nul RCI 9,7 (1,1-86) CYP2E1*5	S. O.	S. O.	L'évaluation de l'exposition s'est faite à partir de données de l'étude de Infante-Rivard et al. (2001). Les valeurs obtenues ont été combinées à l'évaluation des marqueurs génétiques pour déterminer si ces marqueurs influent sur le rapport de cote de l'interaction (RCI)
Infante-Rivard et al. (2001)	1980-1993	Étude cas-témoins menée dans la population	Québec, au Canada	491 nouveaux cas pédiatriques de leucémie aiguë lymphoblastique et 491 témoins	1,54 (0,78-3,03) positive (NS)	Non	S. O.	Un questionnaire a été transmis à 305 municipalités dans lesquelles les cas ou les témoins ont résidé afin d'obtenir les données de surveillance sur les THM, les métaux et les nitrates. Les données de surveillance de ces paramètres ont été obtenues du ministère de l'Environnement pour le réseau d'alimentation et des échantillons ont été prélevés dans 227 maisons où habitaient les cas et les témoins. Les antécédents résidentiels des cas et des témoins ont été recueillis et appliqués à la matrice d'exposition créée pour calculer les indices d'exposition.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Tao et al. (1999)	1984-1988	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	Région de Shanghai, en Chine	71 décès par cancer de l'œsophage appariés à 1 122 témoins (échantillon aléatoire de 1 % d'une cohorte définie de personnes encore en vie à la fin de la période de suivi de 5 ans)	2,77 (1,52-5,03) Positive*	Non	S. O.	Le pouvoir mutagène de l'eau potable a été déterminé à l'aide de tests d'Ames effectués sur des échantillons d'eau prélevés entre 1983 et 1985. Les tests réalisés sur les échantillons d'eau brute et d'eau chlorée du robinet prélevés à Shanghai étaient uniformément positifs pour une teneur moyenne en chloroforme de 45,6 µg/L, alors que les échantillons d'eau brute et d'eau chlorée provenant d'une usine en amont étaient négatifs avec une teneur moyenne de chloroforme de 1,1 µg/L. La source d'eau potable (eau d'aval mutagène ou eau d'amont non mutagène) a été associée aux cas et aux témoins selon l'adresse résidentielle.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Cantor et al. (1999)	1984-1987	Étude cas-témoins menée dans la population	Iowa, aux É.-U.	375 nouveaux cas de cancer du cerveau et 2 434 témoins; données sur la qualité de l'eau (pendant 70 % au moins de la durée de vie) disponibles pour 291 cas et 1 983 témoins seulement	Hommes 2,5 (1,2–5,0) Positive* Femmes 0,7 (0,3–1,6) Négative	Hommes Oui Femmes Non	Hommes Oui Femmes Non	Recensement de tous les réseaux d'eau desservant au moins 1 000 habitants, soient 280 entités approvisionnant autant de collectivités pour une population totale de 1,94 million d'habitants. En plus des entrevues et des questionnaires administrés, un ou deux échantillons d'eau ont été prélevés pour en analyser les teneurs en THM. Les caractéristiques des services d'eau et les données de surveillance des THM ont été combinées aux données issues des questionnaires individuels sur le lieu de résidence et la consommation d'eau afin de calculer des indices d'exposition aux THM pour chaque participant.
Koivusalo et al. (1998a)	1991-1992	Étude cas-témoins menée dans la population	Finlande	703 nouveaux cas de cancer du rein et 914 témoins choisis dans la population	Hommes 1,47 (1,04–2,06) Positive* Femmes 1,03 (0,68–1,55) (NS)	Hommes Oui Femmes Non	Hommes Non Femmes Non	Exposition à une eau potable municipale dont on a estimé le pouvoir mutagène à l'aide d'un modèle de prévision du niveau de mutagénicité (test d'Ames sur <i>Salmonella</i>) en fonction d'une combinaison de paramètres de qualité de l'eau. Les effets de l'âge, du sexe et de la structure sociale dans les villes ont été pris en compte. Les villes comptant une importante population de travailleurs de l'industrie chimique, des pâtes et papiers ou agricoles ont été exclues.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Marcus et al. (1998)	1990-1992	Étude agrégée (écologique)	Caroline du Nord	Taux d'incidence estimés pour 6 462 cas de cancer du sein	Pas d'association	S. O.	S. O.	71 services d'eau ayant au moins 10 000 clients ont fourni des données trimestrielles sur les teneurs en THM d'avril 1993 à mars 1994 afin de permettre aux chercheurs d'estimer l'exposition aux THM issus de chaque pourvoyeur. Des codes de zone ont été attribués à chaque pourvoyeur et ont servi à calculer les taux d'incidence du cancer du sein. L'exposition à l'eau chlorée a été déterminée en fonction de l'adresse résidentielle des sujets. La durée d'exposition variait de un an minimum à 20 ans maximum avant le diagnostic.
Kukkula et Lofroth (1997)	1989-1991	Étude cas-témoins menée dans la population	Région de Turku, en Finlande	Dans une étude menée sur une population de 220 000 personnes, 183 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été appariés chacun à 2 témoins choisis aléatoirement.	0,20 (0,04-0,94) Négative*	S. O.	Oui Négative	

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Koivusalo et al. (1997)	1971-1993	Étude transversale	56 municipalités urbaines de Finlande	Population totale de 621 431 personnes; évaluation pour 23 sièges de cancer	Multiple	S. O.	S. O.	Exposition à une eau potable municipale dont on a estimé le pouvoir mutagène à l'aide d'un modèle de prévision du niveau de mutagénicité (test d'Ames sur <i>Salmonella</i>) en fonction d'une combinaison de paramètres de qualité de l'eau. Les effets de l'âge, du sexe et de la structure sociale dans les villes ont été pris en compte. Les villes comptant une importante population de travailleurs de l'industrie chimique, des pâtes et papiers ou agricoles ont été exclues.
Koivusalo et al. (1995)	1966-1976; 1977-1989	Étude transversale*	56 municipalités urbaines de Finlande	Population totale non indiquée; évaluation des nouveaux cas de cancer du foie, du pancréas et des tissus mous, maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien et leucémie	Multiple	S. O.	S. O.	Exposition à une eau potable municipale dont on a estimé le pouvoir mutagène à l'aide d'un modèle de prévision du niveau de mutagénicité (test d'Ames sur <i>Salmonella</i>) en fonction d'une combinaison de paramètres de qualité de l'eau. Les effets de l'âge, du sexe et de la structure sociale dans les villes ont été pris en compte. Les villes comptant une importante population de travailleurs de l'industrie chimique, des pâtes et papiers ou agricoles ont été exclues.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Ijsselmuiden et al. (1992)	1975-1989	Étude cas-témoins menée dans la population	Comté de Washington, Maryland, aux É.-U.	101 nouveaux cas de cancer pancréatique et 206 témoins choisis dans la population	2,18 (1,2–3,95) Positive*	S. O.	S. O.	Les sources d'eau municipale étaient principalement chlorées, contre 6 % seulement des sources non municipales. Selon les données de surveillance limitées des THM de la principale source municipale, les teneurs en THM dépassaient fréquemment 100 g/L avant la mise en place de la filtration en 1979. L'exposition par les sources municipales et non municipales a été comparée.
Fagliano et al. (1990)	1979-1984	Étude agrégée (écologique)	New Jersey, aux É.-U.	Les rapports d'incidence normalisée (RIN) ont été calculés pour 372 nouveaux cas de leucémie (208 hommes, 164 femmes).	S. O.	S. O.	S. O.	Des données sur 14 composés organiques volatils (COV) et les THM ont été recueillies dans les réseaux d'aqueduc de la région étudiée entre 1984 et 1985. Les réseaux d'aqueduc ont été classés selon les teneurs élevées, moyennes et faibles de COV autres que les THM et selon les teneurs élevées et faibles de THM. Les RIN calculés ont été comparés en fonction des différentes catégories d'exposition.

Tableau A2-2 Études épidémiologiques du cancer du côlon et/ou du rectum

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Bove et al. (2007a)	1979-1985	Étude cas-témoins menée dans la population	Comté de Monroe, New York, aux É.-U.	128 cas de cancer du rectum et 253 témoins appariés	Rectum 2,32 (1,22-4,39) Positive* pour le bromoforme qui est habituellement très faible	Non	S. O.	Les données fournies par la Monroe County Water Authority et le Monroe County Health Department ont servi à déterminer l'exposition aux THM à l'aide de deux modèles d'exposition différents, dont l'un tient compte du temps de parcours dans le réseau de distribution de l'eau. Les données d'exposition aux THM calculées par ces modèles de prédiction en fonction de l'emplacement géographique ont été combinées aux antécédents sur les lieux de résidence déclarés en entrevue par les sujets de l'étude.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
King et al. (2000b)	1992-1994	Étude cas-témoins menée dans la population	Ontario, au Canada	767 nouveaux cas de cancer du côlon et 661 nouveaux cas de cancer du rectum ont été appariés avec 1 545 témoins.	<u>Côlon</u> Hommes 1,87 (1,15-3,05) positive (NS) Femmes 0,92 (0,49-1,71) Négative (NS)	<u>Côlon</u> Hommes Oui Femmes Oui <u>Rectum</u> Hommes Non Femmes Non	<u>Côlon</u> Hommes Oui Femmes Oui <u>Rectum</u> Hommes Non Femmes Non	Une base de données a été créée pour chacune des réserves d'eau potable indiquant l'origine de l'eau (surface ou souterraine) et l'usage ou non de la chloration. Un modèle a été conçu pour estimer les teneurs en THM à partir des données du Programme ontarien de surveillance de l'eau potable (1986-1992), qui ont fourni les teneurs en THM entre 1950 et 1990. Les sujets ont été interrogés sur leur consommation d'eau des deux années précédentes et leurs antécédents d'exposition à l'eau des 30 dernières années au moins. Des niveaux d'exposition ont été attribués en fonction de la source d'eau et des teneurs en THM modélisées pour les sources d'eau répertoriées.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Hildesheim et al. (1998)	1986-1989	Étude cas-témoins menée dans la population	Iowa, aux É.-U.	Les rapports de cotes ont été calculés pour les 560 cas de cancer du côlon, les 537 cas de cancer du rectum et les 1 983 témoins pour lesquels des données sur l'exposition par l'eau pendant au moins 70 % de la durée de vie étaient disponibles.	<p>Côlon 1,13 (0,7-1,8) Positive (NS)</p> <p>Rectum 1,7 (1,1-2,6) Positive*</p>	<p>Côlon Non</p> <p>Rectum Oui</p>	<p>Côlon Non</p> <p>Rectum Oui</p>	L'eau provenant de puits privés a été considérée comme étant exempte de chlore; des données historiques et des échantillons d'eau ont été obtenus des services d'eau de l'Iowa desservant au moins 1 000 résidents (soient environ les 2/3 de la population de l'État). Les données et les teneurs en THM ont été combinées aux données tirées des questionnaires individuels (y compris 210 entrevues par personne interposée) afin de calculer plusieurs indices d'exposition aux THM.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Doyle et al. (1997)	1986-1993	Étude de cohorte prospective	Iowa, aux É.-U.	Femmes âgées de 55 à 69 ans sur une liste de permis de conduire datant de 1985. 36 127 femmes ont répondu à un questionnaire sur l'utilisation de l'eau. La cohorte a été suivie pour analyser 12 sièges de cancer; 178 cancers du côlon, 78 cancers du rectum et de l'anus et 42 cancers de la vessie ont été diagnostiqués.	Femmes Côlon 1,68 (1,11-2,53) Positive* Rectum 1,07 (0,60-1,93) Positive (NS)	Femmes Côlon Oui Rectum Oui	Femmes Côlon S. O. Rectum Oui	Les participantes ont été réparties entre les 4 groupes suivants, selon la qualité de la source d'eau utilisée : « municipalités n'utilisant que des eaux souterraines », « municipalités utilisant des sources d'eau souterraines et de surface », « municipalités n'utilisant que de l'eau de surface » et « eau de puits privés ». Les niveaux d'exposition attribués à ces catégories ont été estimés en fonction de deux enquêtes réalisées dans l'ensemble de l'État de l'Iowa en 1979 et en 1986 sur 252 sources d'eau municipales.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Koivusalo et al. (1994)	1967-1986	Étude agrégée (écologique)	56 comtés en Finlande	32 551 nouveaux cas de cancer, notamment de la vessie (4 144), du côlon (7 233) et du rectum (5 253), ont été dénombrés pour calculer les taux d'incidence ajustés selon l'âge.	S. O.	S. O.	S. O.	Exposition à de l'eau potable de source municipale dont le pouvoir mutagène a été estimé par modélisation (test d'Ames sur <i>Salmonella</i>) à partir d'un ensemble de paramètres de qualité. Les évaluations ont été effectuées en fonction des catégories d'exposition à l'eau suivantes : « eau sans pouvoir mutagène », « eau contenant moins de 3 000 révertants par L » et « eau contenant plus de 3 000 révertants par L ».
Hoff et al. (1992)	>1984	Étude de dépistage	Telemark, en Norvège	324 volontaires ont subi un test de dépistage des polypes du rectum et du côlon sigmoïde par fibre optique.	Pas d'association entre les polypes colorectaux et le chloroforme de l'eau potable	S. O.	S. O.	310 volontaires ont reçu de l'eau potable provenant d'un des quatre principaux pourvoyeurs d'eau, qui utilisent tous du chlore comme désinfectant. Divers paramètres de la qualité de l'eau, notamment les teneurs en chloroforme, ont été analysés et mis en corrélation avec la présence de polypes. Les teneurs en chloroforme étaient cependant pratiquement identiques dans les quatre sources d'eau.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Flaten (1992)	1975-1984	Étude agrégée (écologique)	Norvège	Les taux d'incidence de cancer ajustés selon l'âge ont été calculés pour 15 sièges de cancer, notamment la vessie, le côlon et le rectum.	S. O.	S. O.	S. O.	96 municipalités (à l'exclusion d'Oslo) ont été catégorisées comme suit : « municipalités utilisant le chlore », « municipalités n'utilisant pas le chlore (aucun approvisionnement en eau chlorée) » et « municipalités utilisant le chlore dans une partie de leur réseau ». Les taux d'incidence de cancer ont été comparés entre les municipalités en fonction de leur catégorie d'appartenance.
Young et al. (1987)	1982-1983	Étude cas-témoins menée dans la population et les hôpitaux	Wisconsin, aux É.-U.	347 nouveaux cas de cancer du côlon ont été appariés à 639 témoins atteints de cancer et 611 témoins dans la population.	Côlon 0,73 (0,44-1,21) Négative (NS)	Côlon Non	Côlon Non	Des données de surveillance des THM4 ont été recueillies sur une base saisonnière pendant un an dans 81 réseaux d'aqueduc aux caractéristiques suivantes : 14 réseaux utilisant l'eau des Grands Lacs, 5 réseaux utilisant une autre source d'eau de surface et 63 réseaux s'alimentant à une source d'eau souterraine. La combinaison des données de surveillance et d'échantillonnage de chaque usine a servi à construire un modèle pour estimer les niveaux d'exposition chronologiques aux THM. La variable dichotomique à deux modalités suivante « eau de surface ou eau souterraine et désinfection au chlore » (oui ou non) a été utilisée pour l'analyse.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Richmond et al. (1987)	1976-1980	Étude agrégée (écologique)	Comté Campbell, Kentucky, aux É.-U.	254 nouveaux cas de cancer colorectal ont servi à calculer les rapports d'incidence normalisée.	S. O.	S. O.	S. O.	Les concentrations de THM4 dans l'eau potable prélevée dans la rivière Ohio s'établissent à 170 µg/L en moyenne (fourchette de 160 à 220 µg/L) comparativement aux teneurs moyennes de 7 µg/L (fourchette de 0 à 12 µg/L) observées dans les citernes individuelles (eau de pluie) et les puits privés de l'étude.
Zierler et al. (1986)	1969-1983	Étude agrégée (écologique)	Massachusetts, aux É.-U.	51 645 décès par cancer, notamment du côlon (10 517 cas) et du rectum (2 700 cas), et 214 988 témoins morts d'autres causes ou de cancers lymphatiques.	Côlon 0,89 (0,86-0,93) Négative*	Côlon S. O.	Côlon S. O.	Les systèmes de traitement de l'eau des localités ont été catégorisés selon le recours à la chloration ou à un traitement à la chloramine; les sujets ont été classés en tant que consommateurs d'eau chlorée ou traitée à la chloramine, en fonction du dernier lieu de résidence avant le décès. Les rapports d'incidence normalisée par source d'eau pour le cancer du côlon et du rectum ont été comparés.
Cragle et al. (1985)	Sept. 1981-mai 1980	Étude cas-témoins menée dans les hôpitaux	Caroline du Nord, aux É.-U.	200 nouveaux cas de cancer du côlon chez des patients de race blanche appariés à 407 témoins.	Côlon 3,36 (2,41-4,61) Positive*	Côlon S. o.	Côlon Oui	Chacun des sujets de l'étude a rempli un questionnaire ou a été interrogé pour fournir ses antécédents résidentiels et de consommation d'eau. Les sujets ont ensuite été classés dans l'une des catégories suivantes : « source d'eau souterraine non chlorée », « source d'eau souterraine chlorée » ou « source de surface chlorée ».

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Lawrence et al. (1984)	1962-1978	Étude cas-témoins; cohorte de professeurs; certificat de décès	État de New York, aux É.-U.	395 décès par cancer colorectal (319 cancers du côlon, 76 cancers du rectum) et 395 décès non liés au cancer, tous chez des enseignantes.	Femmes Colorectum 1,07 (0,79-1,43) CI à 90 % (NS)	Colorectum S. O.	Colorectum S. O.	Un modèle de prédiction des teneurs en chloroforme sur une période de 20 ans a été élaboré à partir des données sur les teneurs en THM relevées dans 174 réseaux d'aqueduc de l'État de New York. Le modèle a servi à estimer l'exposition des sujets en fonction de leur lieu de résidence et de leur emploi.
Isacson et al. (1983)	1971-1980	Étude agrégée (écologique)	Iowa, aux É.-U.	Données sur l'incidence du cancer pour 6 sièges, notamment la vessie, le côlon et le rectum	S. O.	S. O.	S. O.	Source d'eau potable traitée par chloration ou non.
Young et Kanarek (1983)	1972-1977	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	28 comtés du Wisconsin, aux É.-U.	8 029 décès par cancer pour 13 sièges, notamment la vessie, le côlon, et le rectum, appariés à 8029 témoins décédés d'autres causes que le cancer	1,08 (s. o.)	S. O.	S. O.	Nouvelle analyse des données de l'étude de Young et Kanarek (1981).

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Kanarek et Young (1982)	1972-1977	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	28 comtés du Wisconsin, aux É.-U.	Décès par cancer pour 11 sièges, notamment le côlon (3 184 cas) et le rectum (778 cas), chez des femmes de race blanche appariées à un nombre égal de témoins	1,24 (s. o.)	S. O.	S. O.	Diverses caractéristiques de 202 réseaux d'aqueduc ont été étudiées afin de déterminer les différents modèles de traitement et d'exposition. Les réseaux ont également été classés selon leur recours ou non à la chloration afin de catégoriser l'exposition des sujets selon le réseau correspondant à l'adresse indiquée sur le certificat de décès.
Gottlieb et Carr (1982); Gottlieb et al. (1982)	1960-1975	Étude cas-témoins	13 comtés de la Louisiane, aux É.-U.	10 205 décès par cancer pour 17 sièges ont été comparés à 10 205 témoins décédés d'autres causes.	Côlon 1,01 (s. o.) Positive (NS)	Côlon S. O.	Côlon S. O.	Les sources d'approvisionnement ont été classées en eau de surface ou eaux souterraines afin de qualifier chaque décès par cancer.
Bean et al. (1982)	1969-1978	Étude agrégée (écologique)	Iowa, aux É.-U.	Taux annuels d'incidence du cancer ajustés selon l'âge pour divers sièges, notamment la vessie, le côlon et le rectum	S. O.	S. O.	S. O.	Les localités de plus de 1 000 habitants et dont le réseau public d'aqueduc est resté le même pendant plus de 14 ans ont été catégorisées selon la source d'approvisionnement (de surface ou souterraine, y compris la profondeur du puits). Les taux d'incidence par siège de cancer ont été analysés en fonction de la source d'eau.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Wilkins et Comstock (1981)	1963-1975	Étude de mortalité transversale; certificat de décès	Comté de Washington, Maryland, aux É.-U.	122 décès par cancer du côlon et 63 décès par cancer du rectum analysés selon le lieu de résidence	Côlon 0,89 (0,57-1,43) Négative (NS)	Côlon S. O.	Côlon S. O.	L'association entre diverses causes de décès et l'exposition aux SPD dans l'eau potable a été analysée. Les sujets ont été classés dans les deux groupes suivants : « habitants de Hagerstown (eau de surface chlorée) » et « usagers de puits profonds (eau non chlorée) ». La source d'eau potable selon l'adresse ayant été établie par recensement pour 98 % des ménages, l'exposition des sujets a pu être catégorisée selon l'adresse de résidence.
					Rectum 1,42 (0,70-3,16) Positive (NS)	Rectum S. O.	Rectum S. O.	
Young et al. (1981)	1972-1977	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	28 comtés du Wisconsin, aux É.-U.	8 029 décès par cancer pour 13 sièges, notamment la vessie, le côlon, et le rectum, appariés à 8029 témoins décédés d'autres causes que le cancer	Femmes Côlon 1,51 (1,06-2,14) Positive*	Côlon Non	Côlon S. O.	Les données sur les réseaux d'aqueduc relevées en 1970 (d'après les données de 1960-1965) ont été couplées aux résultats d'un questionnaire envoyé aux directeurs généraux des réseaux d'aqueduc pour catégoriser ces derniers en réseaux « fortement chlorés », « moyennement chlorés » et « faiblement chlorés ». Le lieu de résidence indiqué sur le certificat de décès de chaque cas et de chaque témoin a servi à établir une exposition selon la catégorie de « dose de chlore » de l'aqueduc.
					Rectum 1,39 (0,67-2,86) Positive (NS)	Rectum Oui	Rectum S. O.	

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Gottlieb et al. (1981)	1960-1975	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	20 comtés de la Louisiane, aux É.-U.	1 167 décès par cancer du côlon et 692 décès par cancer du rectum ont été appariés à un nombre égal de témoins.	Hommes Côlon 2,07 (1,49-2,88) Positive* Rectum 0,96 (0,75-1,24) Négative (NS)	Côlon Oui Rectum Non	Côlon S. O. Rectum S. O.	Les sources d'eau ont été classées dans les catégories suivantes : « majoritairement de surface », « partiellement de surface », « possiblement de surface » et « proportion de surface la plus faible » afin de catégoriser les cas de cancer selon le lieu de résidence indiqué sur le certificat de décès.
Brenniman et al. (1980)	1973-1976	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	Illinois, aux É.-U.	3 208 décès de personnes de race blanche par cancer pour différents sièges, notamment le gros intestin (1 237), le rectum (295) et la vessie (284), ont été appariés à 43 666 témoins décédés.	Côlon 1,11 (s. o.) Positive (NS) Rectum 1,22 (s. o.) Positive (NS)	Côlon S. O. Rectum S. O.	Côlon S. O. Rectum S. O.	L'étude porte sur 542 collectivités utilisant de l'eau souterraine, dont 272 recourent à la chloration et 270 ne le font pas. Les types de cancer ont été comparés entre ces différentes catégories d'exposition.
Carlo et Mettlin (1980)	1973-1976	Étude agrégée (écologique)	Comté Erie, à New York, aux É.-U.	4 255 cas de cancer, notamment du côlon, du rectum et de la vessie, ont été analysés par siège pour déterminer les taux d'incidence.	S. O.	S. O.	S. O.	Les teneurs en THM4 ont été mesurées dans les usines de traitement de l'eau en juillet 1978 (fourchette de 0-71 µg/L, moyenne de 46 µg/L). Les taux d'incidence de chaque cancer ont été corrélés avec divers facteurs démographiques, le type de source d'eau (de surface – lac, rivière ou réservoir ou souterraine –, puits ou source).

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Cantor et al. (1978)	1968-1971	Étude agrégée (écologique)	923 comtés (>50 % urbains), aux É.-U.	Les taux de mortalité annuelle moyens ajustés selon l'âge ont été calculés pour 22 sièges de cancer, notamment la vessie, le côlon et le rectum.	S. O.	S. O.	S. O.	Les teneurs en chloroforme et en THM4 des grandes sources d'eau municipale ont été calculées à partir d'une enquête nationale effectuée par l'EPA en 1975 et d'une enquête réalisée dans la région V de l'EPA. Des corrélations ont été établies entre les taux de mortalité par cancer et les teneurs en THM4, en chloroforme ou en THM bromés (par différence) dans les régions où l'eau provenait surtout d'une source échantillonnée.
Alavanja et al. (1978)	1968-1970	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	7 comtés, de l'État de New York, aux É.-U.	3 446 cas de décès par cancer des appareils gastro-intestinal et urinaire appariés à 3 444 témoins	Côlon 1,61 (a. o.) Positive*	Côlon S. O.	Côlon S. O.	Des cartes détaillées de distribution de l'eau ont servi à catégoriser les expositions des cas et des témoins en fonction du lieu de résidence, selon les critères suivants : milieu urbain ou rural, eau chlorée et non chlorée et eaux de surface ou souterraines.
Kuzma et al. (1977)	1950-1969	Étude agrégée (écologique)	88 comtés de l'Ohio, aux É.-U.	Taux de cancer ajustés selon l'âge pour 8 sièges de cancer, notamment le gros intestin, le rectum et la vessie	Rectum 1,93 (s. o.) Positive*	Rectum S. O.	Rectum S. O.	Un inventaire des réserves d'eau du Public Health Service américain effectué dans les comtés de l'Ohio a servi à catégoriser l'exposition des sujets selon la source d'eau (surface ou souterraine).

Tableau A2-3 Études épidémiologiques incluant le cancer de la vessie

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et associatio n	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Villanueva et al. (2007)	1998-2001	Étude cas-témoins menée dans la population hospitalière	Espagne, 18 hôpitaux dans 5 régions	1 219 nouveaux cas de cancer de la vessie et 1 271 témoins appariés.	2,10 (1,09-4,02) Positive	Oui	Non	À partir de 113 échantillons d'eau du robinet prélevés dans la région à l'étude en 1999 et d'un questionnaire soumis à environ 200 pourvoyeurs d'eau potable, les données sur les teneurs en THM, l'historique de la source d'eau (évolution de la proportion d'eau souterraine et de surface) et l'année de mise en place de la chloration ont servi à estimer les niveaux d'exposition aux THM. Les questionnaires d'entrevue des sujets portaient sur les antécédents résidentiels depuis la naissance, la source d'eau associée à chaque lieu de résidence, la consommation d'eau moyenne par jour, la fréquence et la durée des bains et douches et la température de l'eau ainsi que la fréquence, la durée et le lieu des activités de natation dans une piscine. Voir Villanueva et al. (2007).
Michaud et al. (2007)	1998-2001	Étude cas-témoins menée dans la population hospitalière	Espagne, 18 hôpitaux dans 5 régions	397 cas de cancer de la vessie et 664 témoins appariés	2,06 (0,83-5,08) Positive (NS)	Non	S. O.	
Bove et al. (2007b)	1979-1985	Étude cas-témoins menée dans la	3 comtés de l'ouest de l'État de New York,	182 cas de cancer de la vessie et 385 témoins appariés	2,34 (1,01-3,66) Positive	Oui	S. O.	Les données transmises par le County Health Department sur 7 à 10 prélèvements annuels d'eau dans quelque 65 sites ont servi à estimer

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique aux É.-U.	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
		population			Association plus forte pour le bromoforme et l'exposition à des temps de parcours prolongés			les niveaux d'exposition moyens aux THM selon l'échelle spatiale. Les données ont révélé l'importance majeure du temps de parcours de l'eau dans le réseau de distribution. Les estimations de teneurs en THM selon l'emplacement géographique ont été combinées aux antécédents résidentiels tirés des entretiens réalisés auprès des sujets de l'étude.
Chang et al. (2007)	1996-2005	Étude cas-témoins menée dans la population, certificats de décès	Taiwan, 65 municipalités	403 décès par cancer de la vessie et 403 témoins appariés dans la population	2,11 (1,43-3,11) Positive	Oui	S. O.	Les teneurs en THM4 d'échantillons prélevés tous les 3 mois pendant 2 ans ont été mesurées pour chacune des 65 municipalités et la teneur moyenne en THM4 pendant cette période a été associée à chaque sujet selon le lieu de résidence figurant sur le certificat de décès de chaque cas et de chaque témoin.
Chevrier et al. (2004)	1985-87	Étude cas-témoin, menée dans la population hospitalière	7 hôpitaux français	281 cas et 272 témoins	2,99 (1,1-8,5)	Oui	Oui	L'ozonation étant pratique courante en France, les chercheurs ont pu recueillir une fourchette d'expositions aux SPD par chloration, cependant ils ont utilisé une méthode Delphi élaborée pour générer les antécédents d'exposition aux THM plutôt qu'aux données de surveillance des THM.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Vinceti et al. (2004)	1987-1999	Étude agrégée (écologique)	Guastalla, en Italie	Les ratios standardisés de mortalité ont été estimés pour 15 sièges de cancer, notamment la vessie, le côlon et le rectum, dans une cohorte de 5 144 résidents d'une commune.	S. O.	S. O.	S. O.	La cohorte se composait de résidents de la région de Guastalla qui avaient été exposés à de l'eau de puits chlorée de 1965 à 1987, dont les teneurs en THM4 avaient atteint jusqu'à 71 µg/L en 1984. Les ratios standardisés de mortalité ont été comparés à ceux d'une population de référence de la ville de Reggio Emilia (environ 140 000 habitants), où les teneurs de l'eau potable en THM étaient généralement égales ou inférieures à la limite de détection.
Ranmuthugala et al. (2003)	1997	Étude de cohorte prospective	3 lieux en Australie	348 sujets ont terminé l'étude, dont 228 ayant des échantillons convenables	S. O.	S. O.	S. O.	Selon le cas, les habitants de trois collectivités ont été exposés à des teneurs nulles, moyennes (valeur médiane = 64 µg/L) ou élevées (valeur médiane = 138 µg/L) en THM. Le nombre moyen de micronoyaux (pour 1 000 cellules normales) a été évalué en fonction des concentrations et de l'ingestion cumulative de chaque produit des classes de THM et des THM4.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et associatio n	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Cantor et al. (1998)	1986-1989	Étude cas-témoins menée dans la population	Iowa, aux É.-U.	1 123 nouveaux cas de cancer de la vessie comparés à 1 983 témoins	1,5 (0,9-2,6) Positive (NS)	Oui	Oui	Recensement de tous les réseaux d'eau desservant au moins 1 000 habitants, soient 280 entités approvisionnant autant de collectivités pour une population totale de 1,94 million d'habitants. En plus des entrevues et des questionnaires remis, un ou deux échantillons d'eau ont été prélevés pour analyser les teneurs en THM. Les caractéristiques des services d'eau et les données de surveillance des THM ont été combinées aux données issues des questionnaires individuels sur le lieu de résidence et la consommation d'eau afin de calculer des indices d'exposition aux THM pour chaque participant.
Koivusalo et al. (1998b)	1991-1992	Étude cas-témoins menée dans la population	Finlande	732 nouveaux cas de cancer de la vessie, 703 nouveaux cas de cancer du rein et 914 témoins dans la population	1,22 (0,92-1,62) Positive (NS)	Non	Oui	Exposition à une eau potable municipale dont on a estimé le pouvoir mutagène à l'aide d'un modèle de prévision du niveau de mutagénicité (test d'Ames sur <i>Salmonella</i>) en fonction d'une combinaison de paramètres de qualité de l'eau. Les effets de l'âge, du sexe et de la structure sociale dans les villes ont été pris en compte. Les villes comptant une importante population de travailleurs de l'industrie chimique, des pâtes et papiers ou agricoles ont été exclues.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Yang et al. (1998)	1982-1991	Étude agrégée (écologique)	Taiwan	Taux de mortalité ajustés selon l'âge pour divers cancers, notamment la vessie, le côlon et le rectum	S. O.	S. O.	S. O.	L'étude sur la pratique de la chloration a porté sur 310 des 361 unités administratives de Taiwan. Les chercheurs ont établi que plus de 90 % de la population consommait de l'eau chlorée dans 156 municipalités et que moins de 5 % en consommait dans 15 autres municipalités. Ils ont apparié en fonction des caractéristiques d'urbanité 14 des municipalités classées « sans chloration » et 14 municipalités classées « avec chloration » pour effectuer une évaluation écologique des taux de mortalité par cancer.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Doyle et al. (1997)	1986-1993	Étude de cohorte prospective	Iowa, aux É.-U.	Femmes âgées de 55 à 69 ans sur une liste de permis de conduire datant de 1985. 36 127 femmes ont répondu à un questionnaire sur l'utilisation de l'eau. La cohorte a été suivie pour analyser 12 sièges de cancer; 178 cancers du côlon, 78 cancers du rectum et de l'anus et 42 cancers de la vessie ont été diagnostiqués.	RR 0,62 (0,25-1,59) Négative (NS)	S. O.	S. O.	Les participantes ont été réparties entre les 4 groupes suivants, selon la qualité de la source d'eau utilisée : « municipalités n'utilisant que des eaux souterraines », « municipalités utilisant des sources d'eau souterraines et de surface », « municipalités n'utilisant que de l'eau de surface » et « eau de puits privés ». Les niveaux d'exposition attribués à ces catégories ont été estimés en fonction de deux enquêtes réalisées dans l'ensemble de l'État de l'Iowa en 1979 et en 1986 sur 252 sources d'eau municipales.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Freedman et al. (1997)	1975-1992	Étude cas-témoins menée dans la population	Comté de Washington, Maryland, aux É.-U.	294 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été appariés à 2 236 témoins choisis au hasard.	1,4 (0,7-2,9) Positive (NS)	S. O.	Non	Le recensement de 1975 dans le comté de Washington a permis de réaliser une enquête transversale sur les sources d'eau potable du comté. Toutes les municipalités recensées en 1975 étaient approvisionnées par de l'eau de surface traitée par chloration depuis plus de 30 ans, à l'exception d'une localité ne comportant que 279 ménages, où la chloration se faisait depuis 10 ans. Seulement 6 % des sources non municipales étaient chlorées. La durée d'exposition à l'eau municipale chlorée ou à l'eau non municipale non chlorée a été déterminée pour tous les cas et tous les témoins.
Koivusalo et al. (1997)	1971-1993	Étude transversale*	Finlande, 56 municipalités urbaines	Population totale de 621 431 personnes, évaluée en fonction de 23 sièges de cancer, notamment le côlon (1 473), le rectum (944) et la vessie (836)	Femmes 1,48 (1,01-2,18) Positive Hommes 1,03 (0,82-1,28) (NS)	S. O.	S. O.	Exposition à une eau potable municipale dont on a estimé le pouvoir mutagène à l'aide d'un modèle de prévision du niveau de mutagénicité (test d'Ames sur <i>Salmonella</i>) en fonction d'une combinaison de paramètres de qualité de l'eau. Les effets de l'âge, du sexe et de la structure sociale dans les villes ont été pris en compte. Les villes comptant une importante population de travailleurs de l'industrie chimique, des pâtes et papiers ou agricoles ont été exclues.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
King et Marrett (1996)	Sept. 1992–mai 1994	Étude cas-témoins menée dans la population	Ontario, au Canada	696 nouveaux cas de cancer de la vessie et 1 545 témoins (appariés selon le siège du cancer : vessie, côlon, et rectum; les données sur le cancer du rectum sont tirées de King et al., 2000)	1,6 (1,08-2,46) Positive	Oui	Oui	Une base de données a été créée pour chacune des réserves d'eau potable indiquant l'origine de l'eau (surface ou souterraine) et l'usage ou non de la chloration. Un modèle a été conçu pour estimer les teneurs en THM à partir des données du Programme ontarien de surveillance de l'eau potable (1986-1992), qui ont fourni les teneurs en THM entre 1950 et 1990. Les sujets ont été interrogés sur leur consommation d'eau des deux années précédentes et leurs antécédents d'exposition à l'eau des 30 dernières années au moins. Des niveaux d'exposition ont été attribués en fonction de la source d'eau et des teneurs en THM modélisées pour les sources d'eau répertoriées.
Koivusalo et al. (1994)	1967-1986	Étude agrégée (écologique)	56 comtés en Finlande	32 551 nouveaux cas de cancer, notamment de la vessie (4 144), du côlon (7 233) et du rectum (5 253), ont été dénombrés pour calculer les taux d'incidence ajustés selon l'âge.	S. O.	S. O.	S. O.	Exposition à de l'eau potable municipale dont le pouvoir mutagène a été estimé par modélisation (test d'Ames sur <i>Salmonella</i>) à partir d'un ensemble de paramètres de qualité. Les évaluations ont été effectuées en fonction des catégories d'exposition à l'eau suivantes : « eau sans pouvoir mutagène », « eau contenant moins de 3 000 révertants par L » et « eau contenant plus de 3 000 révertants par L ».

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et associatio n	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Suarez-Varela et al. (1994)	1985-1989	Étude transversale*; certificats de décès	Ville et province de Valence, en Espagne	Population de 777 427 habitants utilisant de l'eau de surface chlorée; 1 230 500 habitants utilisant de l'eau souterraine; cas de cancer de la vessie d'après les certificats de décès	1,12 (0,85-1,49) Positive (NS)	Non	Non	L'étude compare une population utilisant de l'eau de surface chlorée (groupe exposé) à une autre population utilisant de l'eau souterraine (groupe non exposé).
McGeehin et al. (1993)	1988-1989	Étude cas-témoins	Colorado, aux É.-U.	327 nouveaux cas de cancer de la vessie et 261 témoins avec d'autres sièges de cancer	1,8 (1,1-2,9) Positive	Non	Oui	Les chercheurs ont visité 57 pourvoyeurs d'eau pour consulter les registres sur la source d'eau et la désinfection. Les teneurs en THM relevées en 1989 ont servi à déterminer une moyenne annuelle représentant l'historique de la qualité de l'eau des réseaux n'ayant pas subi d'importants changements de 1926 à 1989. Les lieux de résidence de chaque sujet depuis l'âge de 20 ans ont été associés à l'une des sources d'eau suivantes : eau de surface chlorée, eau de surface chloraminée, eau souterraine chlorée, eau souterraine non chlorée, eau embouteillée et source inconnue.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et associatio n	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Vena et al. (1993)	1979-1985	Étude cas-témoins menée dans la population	État de New York, aux É.-U.	351 nouveaux cas de cancer de la vessie observés chez des hommes de race blanche et 855 hommes de race blanche pris comme témoins dans la population	2,98 (1,77-5,03) Positive Hommes >65	Oui	Non	Selon leur consommation de liquides, les sujets ont été classés dans les catégories « eau du robinet » ou « autre source », mais la présence de sous-produits de désinfection dans l'eau potable n'a pas été évaluée. Diverses mesures de la consommation de liquides obtenues par entrevue ont été comparées chez les cas et les témoins.
Flaten (1992)	1975-1984	Étude agrégée (écologique)	Norvège	Les taux d'incidence de cancer ajustés selon l'âge ont été calculés pour 15 sièges de cancer, notamment la vessie, le côlon et le rectum.	S. O.	S. O.	S. O.	96 municipalités (à l'exclusion d'Oslo) ont été catégorisées comme suit : « municipalités utilisant le chlore », « municipalités n'utilisant pas le chlore (aucun approvisionnement en eau chlorée) » et « municipalités utilisant le chlore dans une partie de leur réseau ». Les taux d'incidence de cancer ont été comparés entre les municipalités en fonction de leur catégorie d'appartenance.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et associatio n	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Zierler et al. (1988)	1978-1984	Étude cas-témoins menée dans la population (certificats de décès)	Massachusetts, aux É.-U.	614 cas de cancer de la vessie et 1 074 témoins pour lesquels les répondants ont fourni des réponses complètes satisfaisant aux critères d'exclusion	1,4 (1,2-2,1) Positive	S. O.	Oui	Les systèmes de traitement de l'eau des collectivités ont été catégorisés en « traitement au chlore » et « traitement à la chloramine » et les sujets ont été classés en fonction de leur durée de séjour à proximité d'une source d'eau chlorée ou chloraminée; les sujets étaient considérés exposés « à vie » si leurs antécédents résidentiels étaient constants depuis 1938, ou « habituellement » exposés si leurs antécédents résidentiels correspondaient à ce critère pour plus de la moitié de leur vie depuis 1938.
Cantor et al. (1987)	Déc. 1977-déc. 1978	Étude cas-témoins menée dans la population	10 régions des É.-U.	2 805 cas de cancer de la vessie et 5 258 témoins ayant fourni suffisamment d'information pour être classés selon la source d'eau	1,8 (s. o.) Positive	S. O.	S. O.	Enquête auprès de 1 102 pourvoyeurs d'eau pour déterminer la nature des sources d'eau (de surface ou souterraine), le traitement et les zones de distribution depuis 1900. Les données ont été géocodées selon la même procédure que celle appliquée aux antécédents résidentiels à des fins de comparaison.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Zierler et al. (1986)	1969-1983	Étude agrégée (écologique)	Massachusetts, aux É.-U.	51 645 décès par cancer, notamment du côlon (10 517 cas) et du rectum (2 700 cas), et 214 988 témoins morts d'autres causes ou de cancers lymphatiques	1,05 (0,97-1,14) NS	S. O.	S. O.	Les systèmes de traitement de l'eau des localités ont été catégorisés en systèmes de chloration ou de traitement à la chloramine et les sujets ont été classés comme usagers d'eau chlorée ou chloraminée, selon leur dernier lieu de résidence avant le décès. Les rapports d'incidence normalisée pour le cancer du côlon et du rectum ont été comparés selon la source d'eau.
Isacson et al. (1983)	1971-1980	Étude agrégée (écologique)	Iowa, aux É.-U.	Données sur l'incidence du cancer pour 6 sièges, notamment la vessie, le côlon et le rectum	S. O.	S. O.	S. O.	Source de l'eau potable selon l'absence ou la présence de traitement au chlore.
Young et Kanarek (1983)	1972-1977	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	28 comtés du Wisconsin, aux É.-U.	8 029 décès par cancer pour 13 sièges, notamment la vessie, le côlon, et le rectum, appariés à 8 029 témoins décédés d'autres causes que le cancer	1,08 (s. o.)	S. O.	S. O.	Méta-analyse des données de Young et Kanarek (1981).

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et associatio n	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Kanarek et Young (1982)	1972-1977	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	28 comtés du Wisconsin, aux É.-U.	Décès par cancer pour 11 sièges, notamment le côlon (3 184 cas), le rectum (778 cas), chez des femmes de race blanche appariées à un nombre égal de témoins	1,24 (s. o.)	S. O.	S. O.	Diverses caractéristiques de 202 réseaux d'aqueduc ont été étudiées afin de déterminer les différents modèles de traitement et d'exposition. Les réseaux ont également été classés selon leur recours ou non à la chloration afin de catégoriser l'exposition des sujets selon le réseau correspondant à l'adresse indiquée sur le certificat de décès.
Gottlieb et Carr (1982); Gottlieb et al. (1982)	1960-1975	Étude cas-témoins	13 comtés de la Louisiane, aux É.-U.	10 205 décès par cancer selon 17 sièges (dont 623 cancers de la vessie) ont été comparés à 10 205 témoins décédés d'autres causes.	1,2 (s. o.) Positive (NS)	S. O.	Oui	Classement de l'approvisionnement en eau de chaque cas et témoin décédé dans les catégories « eau de surface » ou « eau souterraine » à des fins de comparaison.
Bean et al. (1982)	1969-1978	Étude agrégée (écologique)	Iowa, aux É.-U.	Taux d'incidence annuels de cancer ajustés selon l'âge pour divers sièges, notamment la vessie, le côlon et le rectum.	S. O.	S. O.	S. O.	Les localités de plus de 1 000 habitants et dont le réseau public d'aqueduc est resté le même pendant plus de 14 ans ont été catégorisées selon la source d'approvisionnement (de surface ou souterraine, y compris la profondeur du puits). Les taux d'incidence par site de cancer ont été analysés en fonction de la source d'eau.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Wilkins et Comstock (1981)	1963-1975	Étude de cohorte prospective	Comté de Washington, Maryland, aux É.-U.	Cohorte de 31 000 personnes comptant 81 cas de cancer de la vessie	Hommes 1,8 (0,8-4,75) Positive (NS) Femmes 1,6 (0,54-6,32) Positive (NS)	S. O.	S. O.	L'association entre diverses causes de décès et l'exposition aux SPD dans l'eau potable a été analysée. Les sujets ont été classés dans les deux groupes suivants : « habitants de Hagerstown (eau de surface chlorée) » et « usagers de puits profonds (eau non chlorée) ». La source d'eau potable selon l'adresse ayant été établie par recensement pour 98 % des ménages, l'exposition des sujets a pu être catégorisée selon l'adresse de résidence.
Young et al. (1981)	1972-1977	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	28 comtés du Wisconsin, aux É.-U.	8 029 décès par cancer pour 13 sièges, notamment la vessie, le côlon, et le rectum, appariés à 8029 témoins décédés d'autres causes que le cancer	Femmes 1,04 (0,43-2,5) (NS)	Non	S. O.	Les données sur les réseaux d'aqueduc relevées en 1970 (d'après les données de 1960-1965) ont été couplées aux résultats d'un questionnaire envoyé aux directeurs généraux des réseaux d'aqueduc pour catégoriser ces derniers en réseaux « fortement chlorés », « moyennement chlorés » et « faiblement chlorés ». Le lieu de résidence indiqué sur le certificat de décès de chaque cas et de chaque témoin a servi à établir une exposition selon la catégorie de « dose de chlore » de l'aqueduc.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et associatio n	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Brenniman et al. (1980)	1973-1976	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	Illinois, aux É.-U.	3 208 décès de personnes de race blanche par cancer pour différents sièges, notamment le gros intestin (1 237), le rectum (295) et la vessie (284), appariés à 43 666 témoins décédés	0,98 (s. o.) Négative (NS)	S. O.	S. O.	L'étude porte sur 542 collectivités utilisant de l'eau souterraine, dont 272 recourent à la chloration et 270 ne le font pas. Les types de cancer ont été comparés entre ces différentes catégories d'exposition.
Carlo et Mettlin (1980)	1973-1976	Étude agrégée (écologique)	Comté d'Erie, New York, aux É.-U.	4 255 cas de cancer selon le siège, notamment le côlon, le rectum et la vessie, ont été analysés pour déterminer les taux d'incidence.	S. O.	S. O.	S. O.	Les teneurs en THM4 ont été mesurées dans les usines de traitement de l'eau en juillet 1978 (fourchette de 0-71 µg/L, moyenne de 46 µg/L). Les taux d'incidence de chaque cancer ont été corrélés avec divers facteurs démographiques, le type de source d'eau (de surface – lac, rivière ou réservoir ou souterraine –, puits ou source).
Cantor et al. (1978)	1968-1971	Étude agrégée (écologique)	923 comtés (>50 % urbains), aux É.-U.	Les taux de mortalité annuelle moyens ajustés selon l'âge ont été calculés pour 22 sièges de cancer, notamment la vessie, le côlon et le rectum.	S. O.	S. O.	S. O.	Les teneurs en chloroforme et en THM4 des grandes sources d'eau municipale ont été calculées à partir d'une enquête nationale effectuée par l'EPA en 1975 et d'une enquête réalisée dans la région V de l'EPA. Des corrélations ont été établies entre les taux de mortalité par cancer et les teneurs en THM4, en chloroforme ou en THM bromés (par différence) dans les régions où l'eau provenait surtout d'une source échantillonnée.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif et type d'échantillon	RC (IC) et association	Dose-réponse	Durée-réponse	Évaluation de l'exposition
Alavanja et al. (1978)	1968-1970	Étude cas-témoins menée dans la population; certificats de décès	7 comtés de l'État de New York, aux É.-U.	3 446 cas de décès par cancer des appareils gastro-intestinal et urinaire appariés à 3 444 témoins	1,69 (s. o.) Positive	S. O.	S. O.	Des cartes détaillées de distribution de l'eau ont servi à catégoriser les expositions des cas et des témoins en fonction du lieu de résidence selon les critères suivants : milieu urbain ou rural, eau chlorée et non chlorée et eaux de surface ou souterraines.
Kuzma et al. (1977)	1950-1969	Étude agrégée (écologique)	88 comtés de l'Ohio, aux É.-U.	Taux de cancer ajusté selon l'âge pour 8 sièges de cancer, notamment le gros intestin, le rectum et la vessie	S. O.	S. O.	S. O.	Un inventaire des réserves d'eau du Public Health Service américain effectué dans les comtés de l'Ohio a servi à catégoriser l'exposition des sujets selon la source d'eau de surface ou souterraine.

*** Dans la pratique, l'évaluation de l'exposition des sujets dans les études de type « transversales » est de nature essentiellement écologique (et non individuelle).**

Annexe A3

Toxicité pour la reproduction

Tableau A3-1 Études des effets toxiques pour la reproduction du chloroforme ingéré ou injecté par voie intrapéritonéale

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Fertilité	Souris	S : 41 mg/kg/j	Gavage 0-41 mg/kg/j 98 j	8,2-34 %	S. O. gavage	Toxicité maternelle	Gulati et al. (1988)
Qualité du sperme	Souris	S : 0,25 mg/kg/j	Injection IP 0-0,25 mg/kg/j 5 j	0,05-0,21 %	S. O. injection IP	Mortalité observée	Topham (1981)
Fœtotoxicité	Rat	M : 200 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) 0-400 mg/kg/j 10 j	16-18 %	S. O. gavage	Le niveau de dose de 400 mg/kg/j a été jugé fœtotoxique en raison de la diminution significative (19 %) du poids moyen des fœtus dans ce groupe par rapport aux témoins. Diminution du gain pondéral et hépatomégalie ont été constatées chez les mères dans tous les groupes exposés.	Ruddick et al. (1983)
Embryotoxicité	Rat	S : 126 mg/kg/j	Gavage 0-126 mg/kg/j 10 j	9,8-12 %	S. O. gavage	Alopécie, apparence rugueuse, gain pondéral réduit chez les mères.	Thompson et al. (1974)
Embryotoxicité	Lapin	M : 50 mg/kg/j	Gavage 0-50 mg/kg/j 13 j	3,9-4,7 %	S. O. gavage	Anorexie, diarrhée bénigne à abondante chez les mères.	Thompson et al. (1974)
Développement du fœtus	Rat	M : 100 mg/kg/j	Gavage 0-400 mg/kg/j 10 j	7,8-9,4 %	S. O. gavage		Ruddick et al. (1983)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^{a,b}	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Tératogénicité	Rat	S : 126 mg/kg/j	Gavage 0-126 mg/kg/j 10 j	9,8-12 %	S. O. gavage	Alopécie, apparence rugueuse, gain pondéral réduit chez les mères.	Thompson et al. (1974)
Tératogénicité	Lapin	S : 50 mg/kg/j	Gavage 0-50 mg/kg/j 13 j	3,9-4,7 %	S. O. gavage	Anorexie, diarrhée bénigne à abondante chez les mères.	Thompson et al. (1974)
Tératogénicité	Rat	S : 400 mg/kg/j	Gavage (huile de maïs) 0-400 mg/kg/j 10 j	31-38 %	S. O. gavage	Aucun changement histopathologique en fonction des doses n'a été observé chez les mères ou les fœtus, quelle que soit la dose appliquée. Diminution du gain pondéral et hépatomégalie ont été constatées chez les mères dans tous les groupes exposés. Le chloroforme a été jugé non tératogène chez le rat.	Ruddick et al. (1983)
Tératogénicité	Souris	S : 855 mg/kg/j	Orale (eau potable) 0; 100; 1 000; 5 000 mg/L 56 j	171-713 %	50 000	Aucun effet tératogène statistiquement significatif dans une étude sur deux générations. L'ingestion des doses de chloroforme a provoqué une baisse significative du gain pondéral et des lésions hépatiques caractéristiques des hydrocarbures chlorés.	Borzelleca et Carchman (1982)

^a Chez le rat femelle, la DL₅₀ orale du chloroforme est de 1 060 mg/kg/j (Thompson et al. 1974) et de 1 117 mg/kg/j (Chu et al., 1980) à 1 280 mg/kg/j (Thompson et al., 1974) dans l'huile de maïs.

^b Chez la souris, selon la souche, la DL₅₀ orale du chloroforme s'étend de 120 à 500 mg/kg (Hill et al., 1975).

Tableau A3-2 Études des effets toxiques pour la reproduction du chloroforme inhalé

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la CL ₅₀ ^a	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA ^b	Observations	Étude citée
Fertilité	Rat	M : 30 ppm (147 mg/m ³)	Inhalation 0-300 ppm, 6-15 j de gest.	0,3 %	147 pour la DMENO	Un taux de conception de seulement 15 % a été observé chez les rats exposés à 300 ppm.	Schwetz et al. (1974)
Qualité du sperme	Souris	M : 400 ppm (1 960 mg/m ³)	Inhalation 400-800 ppm 5 j	4,1 %	1 960 pour la DMENO	10 % de mortalité.	Land et al. (1981)
Fœtotoxicité	Rat	M : 30 ppm (147 mg/m ³)	Inhalation 0-300 ppm, 6-15 j de gest.	0,3 %	147 pour la DMENO	Le degré élevé de fœtotoxicité constaté à 100 et 300 ppm n'était pas attribuable à la toxicité induite chez les mères.	Schwetz et al. (1974)
Résorption fœtale	Souris	M : <100 ppm (<490 mg/m ³)	Inhalation 0, 100 ppm 1-7 j, 6-15 ou 8-15 j de gest.	<1 %	<490 pour la DMENO	Toxicité maternelle, hausse significative du nombre de résorptions par portée dans la période d'exposition 1-7 j de gestation.	Murray et al. (1979)
Embryotoxicité	Rat	M : 30 ppm (147 mg/m ³)	Inhalation 0-300 ppm, 6-15 j de gest.	0,3 %	147 pour la DMENO	Le degré élevé de fœtotoxicité constaté à 100 et 300 ppm n'était pas dû à la toxicité observée chez les mères.	Schwetz et al. (1974)
Développement du fœtus	Souris	M : <100 ppm (<490 mg/m ³)	Inhalation 0, 100 ppm 1-7 j, 6-15 ou 8-15 j de gest.	<1 %	<490 pour la DMENO	Toxicité maternelle, baisse significative du poids corporel et de la longueur totale des fœtus dans les périodes d'exposition 1-7 j et 8-15 j de gestation.	Murray et al. (1979)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la CL ₅₀ ^a	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA ^b	Observations	Étude citée
Anomalies squelettiques	Souris	M : <100 ppm (<490 mg/m ³)	Inhalation 0, 100 ppm 1-7 j, 6-15 ou 8-15 j de gest.	<1 %	<490 pour la DMENO	Toxicité maternelle, retard d'ossification crânienne.	Murray et al. (1979)
Fente palatine	Souris	M : <100 ppm (<490 mg/m ³)	Inhalation 0, 100 ppm 1-7 j, 6-15 ou 8-15 j de gest.	<1 %	<490 pour la DMENO	Toxicité maternelle, significativement plus fréquente dans la période d'exposition 8-15 j de gestation, mais pas dans les périodes 1-7 j ou 6-15 j.	Murray et al. (1979)
Tératogénicité	Rat	S : 30 ppm (147 mg/m ³)	Inhalation 0-300 ppm, 10 j	0,3 %	1 470 pour la DSENO	Incidence significative de diverses anomalies du développement à 100 et 300 ppm. Le chloroforme a été classé comme étant une « substance peu tératogène ».	Schwetz et al. (1974)
Tératogénicité	Rat	S : 20 000 mg/m ³ (4 000 ppm)	Inhalation 20 000 mg/m ³ 8 j	42 %	4 000 pour la DSENO	Résumé seulement. Hausse de la mortalité fœtale et baisse du poids fœtal rapportées à la dose unique d'essai.	Dilley et al. (1977)

^a La CL₅₀ est de 47 700 mg/m³, selon Lundberg et al. (1986).

^b La concentration dans l'air de la douche de 1 mg/m³ est estimée comme étant équivalente à la CMA de 100 µg/L, d'après des expériences indiquant un coefficient de partage air-eau médian de 10 µg/m³ par µg/L.

Tableau A3-3 Études des effets toxiques pour la reproduction du BDCM ingéré

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^c	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Sur la reproduction	Rat	S : 88 mg/kg/j (1 300 mg/L)	Orale/eau 0-88 mg/kg/j	9,3 %	81 000		NTP (1998)
Qualité du sperme	Rat F344	S : 22 mg/kg/j	Orale/eau 0-39 mg/kg/j 56 sem.	2,3 %	S. O. gavage		Klinefelter et al. (1995)
Qualité du sperme	Rat Sprague-Dawley	S : 69 mg/kg/j ^a (450 mg/L)	Orale/eau 0-109 mg/kg/j 106 j	7,3 %	28 000	Mortalité maternelle, réduction de la consommation d'eau, perte de poids, baisse du gain pondéral et réduction de la prise alimentaire à 150 et 450 mg/L.	Christian et al. (2002a)
Fertilité	Rat Sprague-Dawley	S : 69 mg/kg/j ^a (450 mg/L)	Orale/eau 0-109 mg/kg/j 106 j	7,3 %	28 000	Mortalité, réduction de la consommation d'eau, perte de poids, baisse du gain pondéral et réduction de la prise alimentaire chez les mères à 150 et 450 mg/L.	Christian et al. (2002)
Résorption fœtale	Rat F344	S : 25 mg/kg/j	Gavage 0-75 mg/kg/j 10 j	2,7 %	S. O. gavage		Narotsky et al. (1997)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^c	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Résorption fœtale	Rat F344 et Sprague Dawley	S : 50 mg/kg/j	Gavage 0-100 mg/kg/j 5 j	5,3 %	S. O. gavage	Les différentes souches de rat présentent une sensibilité extrêmement variée. On a observé un taux de résorption complète de la portée de 65 % chez les rats F344 rats, alors qu'aucun effet n'a été observé chez les rats SD à moins de 100 mg/kg/j.	Bielmeier et al. (2001)
Résorption fœtale	Rat Sprague-Dawley	S : 82 mg/kg/j (900 mg/L)	Orale/eau 0-82 mg/kg/j 6-21 j de gest.	8,7 %	56 000	Réduction de la consommation d'eau, du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les mères à 45 mg/kg/j.	Christian et al. (2001)
Résorption fœtale	Lapin	S : 55 mg/kg/j (900 mg/L)	Orale/eau 0-55 mg/kg/j 6-29 j de gest.	≥5,8 %	56 000	Réduction de la consommation d'eau, du gain pondéral et de la prise alimentaire chez les mères à 35,6 mg/kg/j (55,3 mg/kg/j pour la perte de poids).	Christian et al. (2001)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^c	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Résorption fœtale	Rat F344	M : 75 mg/kg/j	Gavage 0-75 mg/kg/j 6-10 j de gest.	8 %	S. O. gavage	La résorption fœtale au 10 ^e j était associée à une forte réduction des taux sériques de progestérone et d'hormone lutéinisante. La progestérone de substitution empêche la résorption fœtale, même dans le groupe soumis à 100 mg/kg/j de BDCM.	Bielmeier et al. (2004)
Résorption fœtale	Rat F344	S. O.	Gavage 0-100 mg/kg/j 6-9 j de gest.	S. O.	S. O. gavage	Une expérience <i>in vitro</i> effectuée sur le corps jaune des mères exposées à 100 mg/kg/j de BDCM, après avoir été sacrifiées au 9 ^e j de gestation, révèle une sécrétion de progestérone deux fois plus élevée que chez les témoins, contrairement à l'hypothèse attribuant la résorption fœtale à la réduction de la sécrétion de progestérone induite par le BDCM.	Bielmeier et al. (2007)
Fœtotoxicité	Rat	S : 200 mg/kg/j	Gavage 0-200 mg/kg/j 10 j	21 %	S. O. gavage		Ruddick et al. (1983)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^c	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Fœtotoxicité	Rat F344	S : 75 mg/kg/j	Gavage 0-75 mg/kg/j 10 j	8 %	S. O. gavage		Narotsky et al. (1997)
Fœtotoxicité	Rat Sprague-Dawley	S : 45 mg/kg/j (450 mg/L)	Orale/eau 0-82 mg/kg/j 6-21 j de gest.	4,8 %	28 000	Réduction de la consommation d'eau, du gain pondéral et de la prise alimentaire chez les mères à 45 mg/kg/j.	Christian et al. (2001)
Fœtotoxicité	Lapin	S : ≥55 mg/kg/j (≥900 mg/L)	Orale/eau 0-55 mg/kg/j 6-29 j de gest.	≥5,8 %	56 000	Réduction de la consommation d'eau, du gain pondéral et de la prise alimentaire chez les mères à 35,6 mg/kg/j (55,3 mg/kg/j pour la perte de poids).	Christian et al. (2001)
Durée de la gestation	Rat F344	S : 75 mg/kg/j	Gavage 0-75 mg/kg/j 10 j	8 %	S. O. gavage		Narotsky et al. (1997)
Durée de la gestation	Rat Sprague-Dawley	S : 69 mg/kg/j ^a (450 mg/L)	Orale/eau 0-109 mg/kg/j 106 j	7,3 %	28 000	Mortalité, réduction de la consommation d'eau, perte de poids et baisse du gain pondéral, réduction de la prise alimentaire chez les mères à 150 et 450 mg/L.	Christian et al. (2002)
Poids fœtal	Rat	S : 200 mg/kg/j	Gavage 0-200 mg/kg/j 10 j	21 %	S. O. gavage		Ruddick et al. (1983)
Poids fœtal	Rat F344	S : 75 mg/kg/j	Gavage 0-75 mg/kg/j 10 j	8 %	S. O. gavage		Narotsky et al. (1997)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^c	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Poids fœtal	Rat Sprague-Dawley	S : 45 mg/kg/j (450 mg/L)	Orale/eau 0-82 mg/kg/j 6-21 j de gest.	4,8 %	28 000	Réduction de la consommation d'eau, du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les mères à 45 mg/kg/j.	Christian et al. (2001)
Poids fœtal	Lapin	S : ≥55 mg/kg/j (≥900 mg/L)	Orale/eau 0-55 mg/kg/j 6-29 j de gest.	≥5,8 %	56 000	Réduction de la consommation d'eau, du gain pondéral et de la prise alimentaire chez les mères à 35,6 mg/kg/j (55,3 mg/kg/j pour la perte de poids).	Christian et al. (2001)
Survie postnatale	Rat F344	S : 75 mg/kg/j	Gavage 0-75 mg/kg/j 10 j	8 %	S. O. gavage		Narotsky et al. (1997)
Embryotoxicité	Rat F344	Effets observés au seul niveau de dose de l'essai	Gavage 75 mg/kg/j 2-10 j	-	S. O. gavage		Narotsky et al. (1997)
Tératogénicité	Rat	S : 200 mg/kg/j	Gavage 0-200 mg/kg/j 10 j	21 %	S. O. gavage		Ruddick et al. (1983)
Retard de la maturation sexuelle	Rat Sprague-Dawley	S : 26 mg/kg/j ^a (150 mg/L)	Orale/eau 0-109 mg/kg/j 106 j	7,3 %	9 400	Mortalité, réduction de la consommation d'eau, perte de poids et baisse du gain pondéral, réduction de la prise alimentaire chez les mères à 150 et 450 mg/L.	Christian et al. (2002)

Effets	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀ ^c	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Placenta/organes reproducteurs	Trophoblastes du placenta humain <i>in vitro</i>	M : 3,3 µg/L	Culture <i>in vitro</i> 0-330 mg/L 1 j	S. O., car il s'agit d'une expérience <i>in vitro</i> .	S. O., car il s'agit d'une expérience <i>in vitro</i> .	Pour le BDCM, la plus faible dose d'effet sur la sécrétion de gonadotrophine chorionique était environ 35 fois plus élevée que la concentration maximale de BDCM mesurée dans le sang humain après la douche.	Chen et al. (2003)
Placenta/organes reproducteurs	Trophoblastes du placenta humain <i>in vitro</i>	S : 3,3 mg/L	Culture <i>in vitro</i> 0-330 mg/L 1 j	S. O., car il s'agit d'une expérience <i>in vitro</i> .	S. O., car il s'agit d'une expérience <i>in vitro</i> .	Pour le BDCM, la plus faible dose (33 mg/L) entraînant une perturbation de la différenciation trophoblastique était environ 350 000 fois plus élevée que la concentration maximale de BDCM mesurée dans le sang humain après la douche.	Chen et al. (2004)
Anomalies squelettiques	Rat Sprague-Dawley	S : 45 mg/kg/j ^b (450 mg/L)	Orale/eau 0-82 mg/kg/j 6-21 j de gest.	4,8 %	28 000	Réduction de la consommation d'eau, du gain pondéral et de la prise alimentaire chez les mères, à 45 mg/kg/j.	Christian et al. (2001)

^a Médiane des doses consommées estimée pour les concentrations d'exposition au BDCM indiquées, d'après Christian et al. (2002).

^b Moyenne des doses consommées pour les concentrations d'exposition au BDCM indiquées, d'après Christian et al. (2001).

^c Médiane de la DL₅₀ orale du rat = 943 (916-969) mg/kg/j, d'après Chu et al. (1980).

Tableau A3-4 Études des effets toxiques pour la reproduction des acides haloacétiques ingérés

Effets	SPD	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Quantité et qualité séminales	ADCA	Rat Long-Evans mâle	M : 31,25 mg/kg/j	Gavage oral 0-125 mg/kg/j 10 sem.	0,63 % ^a	S. O. gavage	Réduction du nombre de spermatozoïdes épидидymaires et de leur motilité et variations morphologiques à la plus faible dose.	Toth et al. (1992)
Quantité et qualité séminales	ADCA	Rat Sprague-Dawley mâle	S : 54 mg/kg/j	Gavage oral 0-1 440 mg/kg/j 14 j	0,63 % ^a	S. O. gavage	Réduction du nombre de spermatozoïdes épидидymaires et hausse des anomalies spermatiques à 160 mg/kg/j.	Linder et al. (1997)
Quantité et qualité séminales	ADBA	Rat Sprague-Dawley mâle	M : 1 250 mg/kg	Gavage oral dose unique 1 250 mg/kg 28 j d'observation	64-89 % ^b	S. O. gavage	Réduction de la motilité spermatique et variations morphologiques observées 14 jours et 28 jours après l'ingestion.	Linder et al. (1994)

Effets	SPD	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Quantité et qualité séminales Résorption fœtale	AMBA	Rat Sprague-Dawley mâle	S : 25 mg/kg/j	Gavage oral 25 mg/kg 14 j	11-16 % ^c	S. O. gavage	Aucun paramètre lié à la reproduction.	Linder et al. (1994)
	ADCA	Rat Long-Evans	S : 14 mg/kg/j	Gavage oral 0- 2 400 mg/kg/j	0,28 %	S. O. gavage	Hausse significative de la résorption fœtale à ≥900 mg/kg/j. Sept mères décédées aux doses >1 400 mg/kg/j et perte de poids observée chez les autres aux doses >14 mg/kg/j.	Smith et al. (1992)

Effets	SPD	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Poids fœtal	ADCA	Rat Long-Evans	S : 14 mg/kg/j	Gavage oral 0-2 400 mg/kg/j	0,28 %	S. O. gavage	Réduction du poids des fœtus vivants en fonction de la dose aux doses >140 mg/kg/j. Sept mères décédées aux doses >1 400 mg/kg/j et perte de poids observée chez les autres aux doses >14 mg/kg/j.	Smith et al. (1992)
Malformations des tissus mous (appareil cardiovasculaire principalement)	ADCA	Rat Long-Evans	S : 14 mg/kg/j	Gavage oral 0-1 800 mg/kg/j	0,28 %	S. O. gavage	Hausse significative : 2,6 % à 140 mg/kg; 73 % à 2 400 mg/kg/j. Sept mères décédées aux doses >1 400 mg/kg/j et perte de poids observée chez les autres aux doses >14 mg/kg/j.	Smith et al. (1992)

Effets	SPD	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Résorption fœtale	ATCA	Rat Long-Evans	M : 330 mg/kg/j	Gavage oral 0-1 800 mg/kg/j	6,6 %	S. O. gavage	Hausse significative de la résorption fœtale à ≥800 mg/kg/j.	Smith et al. (1989)
Poids fœtal	ATCA	Rat Long-Evans	M : 330 mg/kg/j	Gavage oral 0-1 800 mg/kg/j	6,6 %	S. O. gavage	Réduction du poids des fœtus vivants en fonction de la dose à toutes les doses d'essai.	Smith et al. (1989)
Malformations des tissus mous (appareil cardiovasculaire principalement)	ATCA	Rat Long-Evans	M : 330 mg/kg/j	Gavage oral 0-1,800 mg/kg/j	6,6 %	S. O. gavage	Hausse significative : 9 % à 330 mg/kg; 97 % à 1 800 mg/kg/j.	Smith et al. (1989)
Malformations squelettiques	ATCA	Rat Long-Evans	S : 800 mg/kg/j	Gavage oral 0-1 800 mg/kg/j	16 %	S. O. gavage	Surtout de l'orbite, aux doses ≥1 200 mg/kg/j	Smith et al. (1989)

Effets	SPD	Espèces testées	DSENO (S) ou DMENO (M) (pour l'effet indiqué).	Voie, fourchette et durée de l'exposition	Valeur de la DSENO ou de la DMENO en % de la DL ₅₀	Ratio de la DSENO ou de la DMENO sur la CMA	Observations	Étude citée
Malformations de l'appareil reproducteur	ADBA	Rat	50 mg/L (4,5-11,6 mg/kg/j)	Orale (eau potable) 50, 250, 650 mg/L (4,4-11,6, 22,4-55,6, 52,4-132 mg/kg/j)	0,23-0,8 %	>833	Les chercheurs indiquent que la DSENO était de 45 000 à 116 000 fois supérieure aux niveaux d'exposition de l'être humain adulte et ont conclu que l'ADBA ne doit pas être considéré comme toxique pour la reproduction ou le développement de l'être humain.	Christian et al. 2002b

^a La DL₅₀ orale de l'acide dichloroacétique (ADCA) chez les rongeurs est de 5000 mg/kg/j (Stacpoole et al., 1998).

^b La DL₅₀ orale de l'acide dibromoacétique (ADBA) chez le rat est de 1 737 (1 411-1 952) mg/kg (Linder et al., 1994).

^c La DL₅₀ orale de l'acide monobromoacétique (AMBA) chez le rat est de 177 (156-226) mg/kg (Linder et al., 1994).

Annexe A4

Études épidémiologiques sur les troubles de la reproduction

Tableau A4-1 Études épidémiologiques des effets néfastes pour la reproduction

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Nieuwenhuijsen et al. (2008)	1993-2001	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Angleterre et Pays de Galles – 12 pourvoyeurs d'eau desservant 44 millions d'usagers	2 605 226 Naviv	Anpab (2 267) Fistt (3 736) Ancam (8 809) Antubn (3 334) Anresp (1 434) Anurin (5 315)	Une estimation des teneurs en THM (moyenne pondérée) calculée sur une base trimestrielle pour chaque zone d'eau a été reliée au code postal du lieu de résidence de la mère au moment de la naissance pour chaque dossier de naissance. Les catégories d'exposition suivantes ont été créées : « <30 µg/L », « de 30 à <60 µg/L » et « ≥60 µg/L » pour les THM4, « <10 µg/L », « de 10 à <20 µg/L » et « ≥20 µg/L » pour les THM bromés totaux et « <2 µg/L », « de 2 à <4 µg/L » et « ≥4 µg/L » pour le bromoforme.
Hwang et al. (2008)	2001-2003	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Taiwan	396 049 nais. (325 240 nais. exclues en raison de données insuffisantes sur la désinfection)	Anen (43) Dnais (2 148) Anchr (364) SynDn (166) Hycéph (118) Hyp 72 Anrén (76) Anurin (49) Comint (59)	La Taiwanese Water Supply Corporation possède 200 usines de traitement de l'eau desservant 21 millions de clients. Comme chaque municipalité est reliée à une ou plusieurs usines, les teneurs en THM4 de chaque station ont été associées au lieu de résidence des mères durant la grossesse et l'exposition aux THM4 a été classée dans les catégories suivantes : « élevée : >20 µg/L », « moyenne : 10-19 µg/L », « faible : 5-9 µg/L » et comparée à la catégorie d'exposition la plus faible « 0-4 µg/L ».

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Chisholm et al. (2008)	2000-2004	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Région métropolitaine de Perth, en Australie	20 874 Naviv	Dnais (1 097) Ancar (260) AnSNC (59)	Les échantillons de THM recueillis à 6 reprises dans 47 sites ont été répartis selon les 3 échelles de teneurs suivantes : « faible », « moyenne » et « élevée ». L'exposition a été catégorisée en fonction du code postal du lieu de résidence de la mère au moment de la naissance.
Yang et al. (2007)	2000-2002	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Taiwan	90 848 femmes dans 65 municipalités avec premier enfant unique pour lesquelles on disposait de données complètes	Fpona à terme (2 766) Prém (2 818) ENPAG (8 938)	On a utilisé les THM4 comme marqueur de l'exposition aux sous-produits de la chloration en fonction d'une campagne d'échantillonnage trimestrielle d'une durée de 2 ans menée dans chacune des 65 municipalités de la région. L'exposition a été caractérisée en fonction des teneurs moyennes en THM4 de la municipalité de résidence de la mère au moment de la naissance en tenant pour acquis que la mère dont le nom figurait sur le certificat de naissance avait vécu à cet endroit durant toute sa grossesse.
Toledano et al. (2005)	1992-1998	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Angleterre, Secteurs de services d'eau Northumbrian, United Utilities et Severn Trent	920 571 Naviv et Monais (y compris 869 314 naviv avec données sur le poids analysables)	Monais (4 852) Fpona (60 641) Tfpona (9 167)	Une série variable de données de surveillance des THM (de 1 à 80 mesures par année selon le taux de conformité) a servi à modéliser les niveaux d'exposition aux THM4 pour chaque région. Les mères ont été classées dans une zone d'exposition en fonction du code postal de leur lieu de résidence et on a estimé leur niveau d'exposition aux THM4 durant le 3 ^e trimestre.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Savitz et al. (2005); Savitz et al. (2006)	Déc. 2000 à avril 2004	Étude de cohorte prospective	Texas, Caroline du Nord et Tennessee, aux É.-U.	3 132 femmes recrutées en début de grossesse (y compris 252 avant la conception), et 2 409 femmes retenues aux fins de l'analyse des données	Avspo (258) Prém (196) ENPAG (102)	Des échantillons hebdomadaires (fréquence réduite aux 2 semaines dans les zones pauvres en SPD) ont été prélevés dans les réseaux de distribution dont l'homogénéité spatiale avait été établie afin de mesurer les teneurs en THM4, AHA9 et TOX. Divers indices d'exposition des participantes ont été évalués, notamment la moyenne de la concentration hebdomadaire en SPD durant la grossesse. Des entrevues ont été réalisées lors du recrutement et durant la période de 20 à 25 semaines de gestation pour évaluer l'utilisation de l'eau et d'autres facteurs de risque.
Porter et al. (2005)	1998-2002	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Maryland, aux É.-U., 4 régions dans un comté	15 315 nais. d'un enfant unique – race indiquée	RCIU (1 114)	Les moyennes des données bimensuelles de surveillance de base des THM4 et des AHA5 ont été établies pour chaque région et appariées au lieu de résidence maternelle et à la période de gestation estimée pour chaque grossesse.
Hinckley et al. (2005)	Janv. 1998 à mars 2003	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Arizona aux É.-U., 3 usines de traitement de l'eau dans une collectivité d'environ 500 000 habitants	48 119 (Naviv et Mofoe)	RCIU (4 346) Fpona à terme (1 010) Prém (4 008) Gprém (564)	Les teneurs trimestrielles en THM et en AHA (disponibles) du programme de surveillance réglementaire des réseaux des collectivités ont été reliées au code zip des mères et appliquées aux fenêtres d'exposition correspondantes en fonction des diverses issues de grossesse évaluées.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
King et al. (2005)	1999-2001	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Est de l'Ontario et Nouvelle-Écosse, au Canada	398 Naviv témoins	Monais (112)	Analyse d'échantillons d'eau résidentielle un an plus tard pour estimer l'exposition aux AHA totaux et à l'acide dichloroacétique au 3-4 ^e mois de gestation combinée à des entrevues pour estimer les expositions au travail et déterminer les comportements d'utilisation de l'eau.
Wright et al. (2004)	1995-1998	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Massachusetts, aux É.-U.	196 000 certificats de Naviv	Prém (11 580)	Données de surveillance courante (trimestrielles) des THM fournies par 109 collectivités de plus de 10 000 habitants (données annuelles uniquement pour 9 collectivités) pour la période 1995-1998. Données (hebdomadaires ou trimestrielles) sur les AHA recueillies par 17 collectivités en 1997-1998. Données sur les teneurs en MX et la mutagénicité analysées dans 88 échantillons d'eau du robinet de 36 collectivités en 1997-1998. Le code ZIP de la mère et le mois de naissance de l'enfant ont servi à estimer l'exposition aux SPD autour du 3 ^e trimestre d'après les données de surveillance des collectivités.
Yang (2004)	1994-1996	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Taiwan	182 796 mères d'un premier enfant	Fpona (8 251) Prém (80 030)	La population à l'étude habitait l'une des 113 municipalités utilisant la chloration (>95 % des habitants recevant de l'eau chlorée) ou des 15 municipalités n'utilisant pas d'eau chlorée (<5 % des habitants ne recevant pas d'eau chlorée) parmi les 310 municipalités étudiées.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Infante-Rivard (2004)	1998-2000	Étude cas-témoins	Québec, au Canada	493 cas 472 témoins de poids normal	RCIU (493)	Teneurs en THM estimées à partir des données de surveillance réglementaire courante de l'usine de traitement de l'eau alimentant le lieu de résidence maternel et entrevues personnelles pour déterminer les habitudes d'utilisation de l'eau et la consommation d'eau
Dodds et al. (2004)	1999-2001	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Est de l'Ontario et Nouvelle-Écosse, au Canada	398 Naviv témoins	Monais (112)	Analyse d'échantillons d'eau résidentielle un an plus tard pour estimer l'exposition au 3-4 ^e mois de gestation combinée à des entrevues pour estimer l'exposition au travail et aux autres THM et déterminer les comportements d'utilisation de l'eau afin d'établir l'exposition par inhalation et par voie cutanée.
Aggazzotti et al. (2004)	Oct. 1999-sept. 2000	Étude de cohorte prospective	Italie 9 villes	1 194 Naviv	Prém (343) ENPAG (239)	Échantillons d'eau prélevés dans les maisons de chaque mère peu avant l'accouchement et analysés pour déterminer les teneurs en THM (n = 1 194) et celles en chlorite et en chlorate lorsque la désinfection se faisait au dioxyde de chlore seul ou combiné avec le chlore (n = 893). Questionnaires individuels portant sur la consommation et les habitudes.
Wright et al. (2003)	1990	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Massachusetts, aux É.-U. 96 collectivités de plus de 10 000 habitants, données trimestrielles sur les THM dans la plupart des cas	56 513 Naviv	Fpna à terme (1 325) ENPAG (5 310) Prém (3 173)	Données trimestrielles moyennes des teneurs en THM des villes pendant le 3 ^e trimestre appariées à l'adresse de la mère. Dans certains cas, les données des années précédentes ont servi à établir les teneurs en THM.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Windham et al. (2003)	1990-1991	Étude de cohorte prospective	Californie, aux É. U.	402 femmes en préménopause		Analyse des échantillons quotidiens d'urine demandés à chaque femme pendant 5,6 cycles menstruels en moyenne pour une étude prospective de la fonction menstruelle couplée aux estimations de l'exposition aux THM d'après Waller et al. (1998). Entrevues concernant la consommation d'eau.
Shaw et al. 2003	1987-1991	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Californie, aux É.-U.	Étude 1 : 1 077 Naviv Étude 2 : 1 362 Naviv	Étude 1 : Antubn (538) Étude 2 : Antubn (265) Ancar (207) Forof (409)	Moyennes des données de surveillance trimestrielles des THM des services d'eau appariées à l'adresse maternelle. Entrevues servant à estimer la consommation d'eau du robinet
Hwang et al. (2002)	1993-1998	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Norvège 1 317 réseaux d'aqueduc, données sur la couleur et la chloration de l'eau	184 676 nais.	Dnais (5 764) notamment : Antubn (138) Ancam (537) Anresp (192) Anurin (232) 343 (Flabi)	Couleur moyenne de l'eau des réseaux d'aqueduc et proportion chlorée mesurées pour chaque municipalité et municipalité de la mère au moment de la naissance appariées au réseau d'aqueduc en utilisant les registres de 1994. Prolongement de l'étude de Magnus et al. (1999) pour ajouter les données de 1996 à celles de 1998.
Cedergren et al. (2002)	1982-1986	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Suède 80 sources d'approvisionnement dans un comté	71 978 Naviv avec géocode des données sur les mères	753 Ancar	Les données des pourvoyeurs d'eau sur les pratiques de chloration ou de désinfection au dioxyde de chlore associées à des données sur les THM limitées sur un an ont servi à estimer les expositions par superposition SIG des données géocodées sur les mères.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Waller et al. (2001b)	1989-1991	Étude de cohorte prospective (nouvelle analyse)	Californie, aux É.-U. 3 régions desservies par 85 pourvoyeurs d'eau	4 212 grossesses	Avspo (~400)	Relevés trimestriels des réseaux municipaux pour estimer les teneurs moyennes en THM pendant le 1 ^{er} trimestre selon le lieu de résidence de la mère. Entrevues téléphoniques pour estimer la consommation d'eau du robinet à 8 sem. de gestation. Nouvelle analyse des données de Waller et al. (1998) comparant deux méthodes de classification de l'exposition aux THM.
Jaakkola et al. (2001)	1993-1995	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Norvège 1 317 réseaux d'aqueduc, données sur la couleur et la chloration de l'eau	137 145 Naviv	Fpona (6 249) Prém (7 886)	La couleur « très colorée » ou « peu colorée » de l'eau des réseaux d'aqueduc et l'usage ou non de la chloration ont servi à créer 4 catégories d'exposition pour les municipalités où résidaient les mères au moment de la naissance. Ces données ont été appariées au réseau d'après les registres de 1994. Il s'agit de la même population que pour l'étude de Magnus et al. (1999), mais les issues de grossesse analysées sont différentes.
Dodds et King (2001)	1988-1995	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Nouvelle-Écosse, au Canada	49 842 Naviv et Monais	Antubn (77) Flabi (82) Ancam (430) Anchr (96)	Les niveaux de THM4 estimés par régression linéaire à partir des mesures effectuées à 3 endroits du réseau de distribution échantillonné 4 fois par année (à intervalles irréguliers) sont appariés à l'adresse des mères au moment de l'accouchement. L'exposition au chloroforme et au BDCM est analysée, ce qui n'est pas le cas des THM4.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Kallen et Robert (2000)	1985-1994	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Suède Comparaison entre traitement au chlore liquide ou au dioxyde de chlore et aucune désinfection	Nais. d'un enfant unique 24 731 (chlore liquide) 15 429 (dioxyde de chlore) 74 324 (aucune désinfection)	Prém Fpona Tfpona ENPAG Ancar Fistt	Analyse du lieu de résidence de la mère dans la région selon la méthode de désinfection (chlore liquide, dioxyde de chlore ou aucune désinfection) en 1985, 1989 et 1994.
Yang et al. (2000)	1994-1996	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Taiwan 14 municipalités utilisant de l'eau souterraine non chlorée appariées à 14 municipalités utilisant de l'eau de surface chlorée	18 025 Naviv d'un premier enfant	Prém (719) Fpona à terme (456)	Les municipalités sont classées en deux catégories : « >90 % » ou « <5 % » de la population recevant de l'eau chlorée. La municipalité de résidence de la mère au moment de l'accouchement a servi à caractériser l'exposition.
King et al. (2000a)	1988-1995	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Nouvelle-Écosse, au Canada	49 756 nais. d'un enfant unique	Monais (214) : 72 asphyxies 20 immaturités 15 Ancon 2 infections 21 autres causes 84 causes non expliquées	Les niveaux de THM4 estimés par régression linéaire à partir des mesures effectuées à 3 endroits du réseau de distribution échantillonné 4 fois par année (à intervalles irréguliers) sont appariés à l'adresse des mères au moment de l'accouchement.
Magnus et al. (1999)	1993-1995	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Norvège Municipalités avec données sur la chloration et la couleur de l'eau	141 077 nais. en tout	Dnais (2 608) notamment Antubn (62) Ancam (250) Anresp (91) Anurin (122) Flabi (143)	Couleur moyenne de l'eau des réseaux d'aqueduc et proportion desservie par chloration mesurées pour chaque municipalité et municipalité de la mère au moment de la naissance appariées au réseau d'aqueduc en utilisant les registres de 1994.

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Dodds et al. (1999)	1988-1995	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Nouvelle-Écosse, au Canada	49 842 nais. d'un enfant unique	Antubn (77) Flabi (82) Ancam (430) Anchr (96) ENPAG (4 673) Fpona (2 392) Tfpona (342) Prém (2 689) Monais (197) Anchr (96)	Les niveaux de THM4 estimés par régression linéaire à partir des mesures effectuées à 3 endroits du réseau de distribution échantillonné 4 fois par année (à intervalles irréguliers) sont appariés à l'adresse des mères au moment de l'accouchement.
Waller et al. (1998)	1989-1991	Étude de cohorte prospective	Californie, aux É.-U. 3 régions desservies par 85 services d'eau	5 144 grossesses	Avspo (~500)	Relevés trimestriels des réseaux municipaux pour estimer les teneurs moyennes en THM pendant le 1 ^{er} trimestre selon le lieu de résidence de la mère. Entrevues téléphoniques pour estimer la consommation d'eau du robinet à 8 sem. de gestation.
Klotz et Pyrch (1999)	1993-1994	Étude cas-témoins menée dans la population	New Jersey, aux É.-U. Données extraites du total (environ 250 000 naissances)	112 cas et 248 témoins (à terme, ≥2500 g, pas d'autres anomalies)	Antubn (112)	Relevés des réseaux municipaux en fonction de l'adresse des mères et échantillonnage de l'eau du robinet 1 an après l'effet critique (c.-à-d. à 4 mois pour les naissances à terme).
Gallagher et al. (1998)	1990-1993	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Colorado aux É.-U., 2 districts d'eau près de Denver	1 244 nais. d'un enfant unique de race blanche, à 28-42 sem.	Fpona (72) Fpona à terme (29) Prém (68)	Données d'échantillonnage des réseaux municipaux au 3 ^e trimestre appariées au lieu de résidence de la mère au moment de la naissance. Modélisation hydraulique pour estimer les niveaux d'exposition aux THM4 des ménages au 3 ^e trimestre.
Kanitz et al. (1996)	1988-1989	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	Ligurie en Italie; 2 hôpitaux (Gênes et Chiavari)	548 Fpona à Gênes et 128 à Chiavari	Prém (50), Fpona (20) Pestat (288) Pcirc (370) Icnéo (133)	Détermination du type de source d'eau à partir de l'adresse des mères (comparaison entre le dioxyde de chlore, le chlore liquide ou les deux traitements et l'absence de traitement).

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Savitz et al. (1995)	Sept. 1988–août 1989 ou 1991	Étude cas-témoins menée dans la population	Caroline du Nord, aux É.-U. 1 hôpital de comté et 6 hôpitaux régionaux	548 cas 455 témoins	Prém (244) Fpona (178) Avspo (126)	Attribution d'un niveau moyen d'exposition trimestrielle aux THM4 en fonction de l'adresse des mères, de la date de grossesse et des teneurs mesurées dans l'une des 5 sources d'eau. Date la plus rapprochée de la 4 ^e sem. de gestation pour les cas d'Avspo et les témoins. Date la plus rapprochée de la 28 ^e sem. de gestation pour les cas de Prém et de Fpona et les témoins.
Bove et al. (1995)	1985-1988	Étude de cohorte rétrospective (transversale)	New Jersey, aux É.-U. 75 villes des comtés du nord du New Jersey, certaines sources d'eau contaminées par des solvants	81 532 nais. totales 80 938 Naviv groupe de comparaison de 52 334 nais. (sans Fpona, PBAG, Prém ou autres anomalies)	Dnais (669) AnSNC(118) Antubn (56) Flabi (83) Ancar (346) Ancam (108) Comint (87) Fpona à terme (1 853) Tfpona (905) ENPAG (4 082) Prém (7 167) Mofoe (594)	Étude menée sur la contamination par les solvants. L'adresse des mères et au moins 4 échantillons d'eau des réseaux municipaux par trimestre ont servi à estimer les niveaux d'exposition trimestriels aux THM4. Premier trimestre utilisé pour les anomalies congénitales; niveaux des 9 mois précédents pour les autres issues.
Aschengrau et al. (1993)	Août 1977–mars 1980	Étude cas-témoins menée dans la population hospitalière	Massachusetts, aux É.-U.	2 348 nais. en tout 1 177 témoins	Ancon (1 039) Monais (77) Monéo (55)	Adresse des mères et programme courant d'échantillonnage municipal. Comparaison entre l'eau de surface traitée et les eaux souterraines/mixtes non traitées. Chloration et le traitement à la chloramine de l'eau de surface.
Kramer et al. (1992)	Janv. 1989–juin 1990	Étude cas-témoins menée dans la population	Iowa, aux É.-U., 151 villes de 1 000 à 5 000 habitants disposant d'une seule source d'eau	4 128 nais. en tout 688 cas	Prém (342), Fpona (159) ENPAG (187)	Adresse des mères au moment de la naissance et teneurs en THM des villes. Relevés des réseaux municipaux durant des périodes particulières (sécheresse).

Étude citée	Dates	Type d'étude	Lieu géographique	Effectif	Résultat	Évaluation de l'exposition
Aschengrau et al. (1989)	Juil. 1976–févr. 1978	Étude cas-témoins menée dans la population hospitalière	Massachusetts, aux É.-U.	1 677 nais. en tout 286 cas, 1 391 témoins (Naviv \geq 37 sem.)	Avspo jusqu'à 27 sem.	Adresse des mères et programme courant d'échantillonnage municipal. Comparaison entre l'eau de surface traitée et les eaux souterraines/mixtes non traitées. Chloration et le traitement à la chloramine de l'eau de surface.

