



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

document technique

Les trihalométhanes

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

Santé Canada
Ottawa (Ontario)

Mai 2006
(avec l'addendum d'avril 2009)

Le présent document remplace les documents techniques précédents (auparavant désignés par « pièces à l'appui ») de la recommandation sur les trihalométhanes dans l'eau potable. Il peut être cité comme suit :

Santé Canada (2006). *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique – Les trihalométhanes*. Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario).

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

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

Bureau de la qualité de l'eau et de la santé
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada
269, avenue Laurier Ouest (indice de l'adresse : 4903D)
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
CANADA

Tél. : (613) 948-2566
Fax : (613) 952-2574
Courriel : water_eau@hc-sc.gc.ca

Vous trouverez d'autres documents techniques relatifs aux *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* sur le site Web du Bureau de la qualité de l'eau et de la santé, à l'adresse <http://www.santecanada.gc.ca/eauqualite>

Table des matières

ADDENDUM	iv
1.0 Recommandations	1
Trihalométhanes	1
Bromodichlorométhane	1
Autres considérations	1
2.0 Sommaire	1
2.1 Effets sur la santé	2
2.2 Exposition	3
2.3 Traitement	3
3.0 Application des recommandations	4
3.1 Surveillance	5
4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement	5
4.1 Formation de THM au cours de la désinfection	6
5.0 Exposition	7
5.1 Eau	7
5.2 Exposition par voies multiples par l'eau potable	9
5.3 Aliments et boissons	9
5.4 Produits de consommation	10
5.5 Piscines et cuves thermales	10
5.6 Estimations de l'exposition totale au chloroforme	11
6.0 Méthodes d'analyse	12
7.0 Technologie de traitement	13
7.1 Échelle municipale	13
7.1.1 Élimination des précurseurs avant la désinfection	14
7.1.2 Autres techniques de désinfection	14
7.2 Échelle résidentielle	15
7.2.1 Dispositifs de filtration	16
7.2.2 Autres techniques de désinfection	16
8.0 Cinétique et métabolisme	17
8.1 Absorption	17
8.1.1 Chloroforme	17
8.2 Distribution	17
8.2.1 Chloroforme	17
8.2.2 Trihalométhanes bromés	17
8.3 Métabolisme	18

8.3.1	Chloroforme	18
8.3.2	Trihalométhanes bromés	19
8.3.3	Mélanges de THM	20
8.4	Excrétion	20
8.4.1	Chloroforme	20
8.4.2	Bromodichlorométhane	20
8.5	Modèles pharmacocinétiques physiologiques	21
8.5.1	Chloroforme	21
8.5.2	Bromodichlorométhane	23
9.0	Effets chez les êtres humains	23
9.1	Épidémiologie du cancer	23
9.2	Épidémiologie de la reproduction	25
10.0	Effets chez les animaux de laboratoire et effets in vitro	27
10.1	Toxicité aiguë	27
10.2	Toxicité subchronique	28
10.2.1	Trihalométhanes	28
10.2.2	Chloroforme	28
10.2.3	Bromodichlorométhane	32
10.2.4	Dibromochlorométhane	32
10.2.5	Bromoformé	33
10.3	Génotoxicité	33
10.3.1	Trihalométhanes	33
10.3.2	Chloroforme	34
10.3.3	Bromodichlorométhane	34
10.3.4	Dibromochlorométhane	34
10.3.5	Bromoformé	35
10.4	Toxicité chronique/cancérogénicité	35
10.4.1	Chloroforme	35
10.4.2	Mécanisme de la cancérogénicité du chloroforme	38
10.4.3	Bromodichlorométhane	41
10.4.4	Dibromochlorométhane	42
10.4.5	Bromoformé	43
10.5	Toxicité pour la reproduction et le développement	45
10.5.1	Trihalométhanes	45
10.5.2	Chloroforme	45
10.5.3	Bromodichlorométhane	46
10.5.4	Dibromochlorométhane	47
10.5.5	Bromoformé	48
10.6	Neurotoxicité	48
11.0	Classification et évaluation	48
11.1	Trihalométhanes (chloroforme)	49
11.2	Bromodichlorométhane	51

11.3	Dibromochlorométhane	54
11.4	Bromoforme	54
12.0	Justification	54
12.1	Trihalométhanes (chloroforme)	55
12.2	Bromodichlorométhane	55
13.0	Bibliographie	56
Annexe A : Liste de sigles		70

Document technique de la recommandation sur les trihalométhanes dans l'eau potable – ADDENDUM

Le document technique de la recommandation sur les trihalométhanes (THM), publié en 2006, comprend également une recommandation spécifique pour le bromodichlorométhane (BDCM). La concentration maximale acceptable (CMA) pour les THM est basée sur les effets à la santé du chloroforme et s'applique à la concentration totale de chloroforme, BDCM, dibromochlorométhane et bromoforme.

Depuis la publication du document technique, plusieurs nouveaux articles scientifiques ont été publiés sur les effets à la santé du BDCM et des THMs. Puisque Santé Canada a déterminé que ces articles avaient un impact potentiel sur la valeur des recommandations actuelles, un groupe d'experts a été convoqué en septembre 2008 afin de fournir des avis d'experts et des recommandations à Santé Canada et au Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable (CEP) concernant le BDCM dans l'eau potable.

En considérant la réévaluation de Santé Canada sur l'ensemble des données probantes et sur les observations et les recommandations du groupe d'experts¹ sur le BDCM, le CEP fédéral-provincial-territorial a recommandé d'annuler la recommandation spécifique pour le BDCM. La recommandation pour les THM est maintenant considérée suffisante pour protéger des effets néfastes potentiels liés à l'exposition au BDCM dans l'eau potable. Ces données récentes sur le BDCM seront ajoutées dans le document technique de la recommandation pour les THM dans le cadre de la prochaine mise à jour du document.

En vigueur à partir d'avril 2009, l'énoncé de la recommandation pour les trihalométhanes dans l'eau potable a été modifié afin d'enlever la recommandation spécifique pour le BDCM, reconnaissant que la concentration maximale acceptable pour les THM est protectrice des effets néfastes à la santé de tous les THM, incluant le BDCM. L'énoncé révisé de la recommandation se lit comme suit:

Trihalométhanes

La concentration maximale acceptable (CMA) pour les trihalométhanes (THM) dans l'eau potable est de 0,100 mg/L (100 µg/L), sur la base d'une moyenne courante annuelle par emplacement calculée à l'aide d'échantillons au moins trimestriels prélevés au point du réseau de distribution susceptible de présenter les plus hautes concentrations de THM.

Les services de distribution d'eau ne doivent épargner aucun effort pour maintenir les concentrations au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre sans compromettre l'efficacité de la désinfection.

¹Les recommandations du groupe d'experts sont disponibles sur demande en version anglaise. Pour en recevoir une copie, veuillez envoyer un courriel à water_eau@hc-sc.gc.ca

Les trihalométhanes

1.0 Recommandations

Trihalométhanes

La concentration maximale acceptable (CMA) pour les trihalométhanes¹ (THM) dans l'eau potable est de 0,100 mg/L (100 µg/L), sur la base d'une moyenne courante annuelle par emplacement calculée à l'aide d'échantillons au moins trimestriels prélevés au point du réseau de distribution susceptible de présenter les plus hautes concentrations de THM.

Bromodichlorométhane

La concentration maximale acceptable (CMA) pour le bromodichlorométhane (BDCM) dans l'eau potable est de 0,016 mg/L (16 µg/L) au point du réseau de distribution susceptible de présenter les plus hautes concentrations de THM.

Autres considérations

Les services de distribution d'eau ne doivent épargner aucun effort pour maintenir les concentrations au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre sans compromettre l'efficacité de la désinfection.

2.0 Sommaire

Les trihalométhanes sont un groupe de composés qui se forment par réaction entre le chlore utilisé pour désinfecter l'eau potable et des matières organiques présentes naturellement dans l'eau (p. ex., des feuilles et de la végétation en décomposition). L'utilisation du chlore dans le traitement de l'eau potable a presque éliminé les maladies d'origine hydrique, car le chlore peut détruire ou inactiver la plupart des micro-organismes couramment trouvés dans l'eau. La majorité des usines de traitement de l'eau potable au Canada utilisent des produits chlorés pour désinfecter l'eau potable : pour traiter l'eau directement dans l'usine de traitement et/ou pour maintenir du chlore résiduel dans le réseau de distribution afin d'empêcher une recroissance bactérienne. Les risques pour la santé posés par les sous-produits de désinfection, dont les trihalométhanes, sont bien moindres que ceux posés par la consommation d'une eau qui n'a pas été désinfectée. Les usines de traitement d'eau potable ne doivent épargner aucun effort pour maintenir les concentrations de tous les sous-produits de désinfection au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre sans compromettre l'efficacité de la désinfection.

Les trihalométhanes que l'on retrouve le plus couramment dans l'eau potable sont le chloroforme, le bromodichlorométhane (BDCM), le dibromochlorométhane (DBCM) et le bromoforme. Parmi ces composés, c'est le chloroforme qui a fait l'objet du plus grand nombre

¹ On entend par trihalométhanes l'ensemble des composés que constituent le chloroforme, le bromodichlorométhane, le dibromochlorométhane et le bromoforme.

d'études; il existe également un certain nombre de données scientifiques disponibles sur le BDCM. Par contre, les données disponibles sur le DBCM et le bromoforme sont insuffisantes et ne permettent pas d'élaborer des recommandations pour ces deux composés. Pour ces raisons, et comme le chloroforme est le trihalométhane le plus répandu dans l'eau potable et qu'il s'y trouve en concentrations généralement plus élevées que les autres THM, on a fondé la recommandation relative aux trihalométhanes sur les risques pour la santé liés au chloroforme. Cette recommandation s'applique aux concentrations totales de chloroforme, de BDCM, de DBCM et de bromoforme.

Ce document technique examine tous les risques pour la santé associés à la présence de trihalométhanes dans l'eau potable, en tenant compte des diverses voies d'exposition aux THM par l'eau potable, à savoir l'ingestion, ainsi que l'inhalation et l'absorption cutanée qui se produisent au cours de la douche et du bain. Il évalue tous les risques définis pour la santé, tient compte des études et approches nouvelles et applique des facteurs de sécurité appropriés. En se fondant sur cet examen, la recommandation pour les trihalométhanes totaux dans l'eau potable est établie à une concentration maximale acceptable de 0,1 mg/L.

Bien que la concentration de BDCM soit comprise dans la recommandation pour les trihalométhanes, une recommandation distincte est également nécessaire pour le BDCM dans l'eau potable. La recommandation pour le bromodichlorométhane dans l'eau potable est établie à une concentration maximale acceptable de 0,016 mg/L.

2.1 Effets sur la santé

Le chloroforme est considéré comme possiblement cancérogène pour les humains, compte tenu de preuves de cancérogénicité limitées chez les animaux de laboratoire et insuffisantes chez les humains. Des études effectuées sur les animaux ont montré l'existence d'un lien entre une exposition à des trihalométhanes donnés et l'apparition de tumeurs du foie chez la souris ainsi que de tumeurs rénales chez le rat et la souris; certaines études portant sur des humains viennent appuyer ces observations. Les études sur les humains suggèrent l'existence d'un lien entre l'exposition aux trihalométhanes et les cancers colorectaux.

Des études effectuées sur les humains suggèrent également un lien entre l'exposition à des concentrations élevées de trihalométhanes et des effets en matière de reproduction. Toutefois, aucun lien n'a pu être établi entre une augmentation de la concentration des trihalométhanes et une augmentation du risque, d'où le besoin d'études plus poussées.

Des études préliminaires sur les animaux montrent que le BDCM et les autres trihalométhanes qui contiennent du brome peuvent être plus toxiques que les trihalométhanes chlorés, tels que le chloroforme. Puisque des données scientifiques sur le BDCM sont disponibles, une recommandation distincte a été élaborée pour celui-ci. Le BDCM est considéré comme un composé probablement cancérogène pour les humains, compte tenu de preuves suffisantes dans le cas des animaux et insuffisantes dans le cas des humains. Les études sur les animaux ont mis en évidence l'apparition de tumeurs du gros intestin chez le rat. Parmi les quatre trihalométhanes les plus couramment trouvés dans l'eau potable, le BDCM semble être le composé le plus cancérogène pour les rongeurs, puisqu'il cause des tumeurs à des doses moins élevées et dans un plus grand nombre de sites cibles que les trois autres THM.

On a également établi un lien entre une exposition à des concentrations de BDCM supérieures à la valeur de la recommandation et une augmentation possible des effets sur la

reproduction (risque accru de fausses couches ou de mortalité) qui dépasserait les niveaux auxquels on pourrait s'attendre normalement. Des études plus poussées sont nécessaires pour confirmer ces effets.

2.2 Exposition

Les concentrations de trihalométhanes, y compris le BDCM, sont généralement plus élevées dans les eaux de surface traitées que dans les eaux souterraines traitées, parce que l'eau des lacs et des rivières contient plus de matières organiques. Elles sont aussi plus élevées au cours des mois chauds, parce que l'eau brute a une teneur plus élevée de précurseurs organiques et surtout parce que la formation de sous-produits de désinfection augmente à des températures plus élevées. Les concentrations de trihalométhanes sont également affectées par le choix et la conception des procédés de traitement. Des données récentes indiquent qu'en général, les concentrations moyennes de trihalométhanes dans les approvisionnements d'eau potable du Canada sont inférieures à la valeur de la recommandation. Toutefois, certains systèmes présentent des concentrations moyennes bien au-dessus de la recommandation; ces systèmes desservent une petite partie seulement de la population canadienne (moins de 4 %) et sont généralement de petits systèmes de traitement dotés de capacités limitées d'élimination des matières organiques avant l'ajout de désinfectant chloré. Il faut noter que la présence de sous-produits bromés tels que le BDCM dépend également de la présence de brome dans la source d'eau.

2.3 Traitement

Les trihalométhanes et les acides haloacétiques constituent les deux principaux groupes de sous-produits de désinfection que l'on trouve dans l'eau potable, et leurs concentrations y sont en général les plus élevées. Ensemble, ces deux groupes peuvent être utilisés comme indicateurs de la présence de tous les types de sous-produits de désinfection dans les approvisionnements d'eau potable et on estime que leur contrôle entraînera une réduction des concentrations de tous les sous-produits de désinfection et des risques qu'ils posent pour la santé. Une recommandation sur les acides haloacétiques devrait être disponible en 2006-2007.

L'approche adoptée pour réduire l'exposition aux trihalométhanes consiste en général à réduire la formation de sous-produits chlorés de désinfection. Les concentrations de trihalométhanes et d'autres sous-produits chlorés de désinfection dans l'eau potable peuvent être réduites au niveau de l'usine de traitement en éliminant les matières organiques de l'eau avant d'y ajouter du chlore, en optimisant le procédé de désinfection ou en utilisant d'autres stratégies de désinfection ou une autre source d'eau. Les méthodes employées pour contrôler les concentrations de trihalométhanes **ne doivent en aucun cas** compromettre l'efficacité de la désinfection de l'eau. Le comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable recommande également de déployer tous les efforts possibles non seulement pour atteindre les concentrations recommandées, mais également pour maintenir les concentrations de trihalométhanes au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre.

3.0 Application des recommandations

Remarque : Des conseils spécifiques concernant l'application des recommandations doivent être obtenues auprès de l'autorité appropriée en matière d'eau potable dans le secteur de compétence concerné.

Les recommandations relatives aux contaminants qu'on retrouve dans l'eau potable sont généralement élaborées en se fondant sur les résultats d'études sur les animaux. La recommandation pour les THM totaux se base sur les effets sur la santé du chloroforme, classé maintenant comme étant possiblement cancérogène (il était auparavant classé comme « probablement » cancérogène pour les humains). Elle tient compte de facteurs d'incertitude prenant en considération un certain nombre d'éléments, dont les différences intra et interespèces, des lacunes dans la base de données et certaines indications limitées de cancérogénicité. En raison des limites des méthodes scientifiques actuelles, il n'est pas possible de quantifier le risque accru pour la santé humaine découlant d'un dépassement des concentrations recommandées dans un approvisionnement d'eau potable.

La recommandation pour les THM prend également en considération l'exposition et les effets potentiels sur la santé liés à d'autres sous-produits de désinfection (SPD), sur lesquels peu d'informations sont disponibles. Elle représente un niveau d'exposition acceptable pour toute la durée de la vie (70 ans), sans risque accru pour la santé. Elle tient compte de toutes les voies d'exposition par l'eau potable (ingestion, inhalation et absorption cutanée). La valeur est mesurée en prenant la moyenne courante annuelle d'échantillons trimestriels par emplacement, parce que les concentrations de THM peuvent varier considérablement avec le temps, y compris de façon saisonnière, en fonction de facteurs tels que les niveaux de matières organiques dans l'eau brute et la température. Si les mesures individuelles sont supérieures à la valeur de la recommandation, cela ne doit être une source de préoccupation que dans le cas où la moyenne courante des échantillons trimestriels dépasse la valeur recommandée.

Le BDCM est considéré comme étant probablement cancérogène pour les humains, ce qui signifie qu'une exposition à cette substance, à quelque concentration que ce soit, peut augmenter le risque de cancer. La valeur de la recommandation a été établie à un niveau correspondant à un risque de cancer « essentiellement négligeable » lorsqu'une personne y est exposée pendant toute une vie (70 ans) par l'eau potable. Dans le cadre des recommandations pour la qualité de l'eau potable, Santé Canada entend par « essentiellement négligeable » une plage allant d'un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 100 000 personnes à un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 1 million de personnes (c.-à-d. 10^{-5} à 10^{-6}) au cours de la durée d'une vie. L'exposition à des concentrations de BDCM supérieures à la recommandation a également été associée à une augmentation possible des effets sur la reproduction (risque accru de fausse couche ou de mortinissance) au-dessus des niveaux auxquels on peut s'attendre normalement dans la population. Des études plus poussées sont cependant nécessaires pour confirmer ces effets. Lorsque les concentrations de BDCM dépassent la valeur de la recommandation, le secteur de compétence concerné peut décider d'adopter des mesures pour réduire les niveaux de BDCM, tout comme il peut choisir de prendre d'autres mesures de précaution fondées sur ces études afin de protéger les populations que l'on croit vulnérables. La recommandation pour le BDCM protège des risques de cancer et des autres risques pour la santé.

Les deux recommandations protègent contre les effets sur la santé d'une exposition à vie. Cependant, comme pour toutes les recommandations, tout dépassement important devrait signaler la nécessité d'effectuer une enquête afin de pouvoir mettre en place des mesures correctives et de consulter les autorités de santé publique compétentes. On suggère d'élaborer et de mettre en œuvre un plan d'action pour résoudre les problèmes de dépassements importants.

Étant donné les effets potentiels sur la santé des THM, y compris le BDCM, et les informations limitées sur les risques et incertitudes liés aux autres sous-produits chlorés de désinfection (SPCD), on recommande que les usines de traitement déploient tous leurs efforts pour maintenir les concentrations de THM et de BDCM au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre (ALARA) sans compromettre la désinfection. Les usines de traitement devraient également s'assurer que tout effort visant la réduction des sous-produits de désinfection, notamment un changement de stratégie de désinfection, ne puisse causer une augmentation accidentelle des niveaux ou du lessivage d'autres contaminants, tel le plomb, dans l'eau potable distribuée.

3.1 Surveillance

On recommande au minimum une surveillance trimestrielle des THM et du BDCM dans l'eau traitée provenant de sources d'eau de surface et d'eau souterraine. Il faudra peut-être accroître la fréquence de la surveillance dans le cas des installations qui utilisent des sources d'eau de surface² pendant les périodes de pointe de formation de sous-produits. On recommande aussi de prélever des échantillons à l'usine de traitement de l'eau et au point du réseau de distribution où le potentiel de formation de THM est le plus élevé. Ces points correspondent généralement aux emplacements du réseau de distribution qui ont la plus longue durée de rétention des désinfectants, et se situent généralement à l'extrémité du réseau.

On pourra réduire la fréquence de la surveillance et de la production de rapports si la surveillance de l'eau potable ne révèle pas la présence, dans le réseau de distribution, de concentrations élevées de SPCD.

4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

Les trihalométhanes (THM) sont des composés formés d'un seul atome de carbone lié à des halogènes, de formule générale CHX_3 , où X est un halogène pouvant être soit du chlore, du brome, du fluore ou de l'iode, soit une combinaison de ces éléments. Les THM que l'on retrouve le plus couramment dans l'eau potable sont le chloroforme (CHCl_3), le bromodichlorométhane ou dichlorobromométhane (CHBrCl_2) (BDCM), le dibromochlorométhane ou chlorodibromométhane (CHClBr_2) (DBCM) et le bromoforme (CHBr_3). Les recommandations pour les THM dans l'eau potable sont établies en fonction des renseignements pertinents relatifs à ces composés seulement. La mesure des THM évalue ces quatre THM courants, dont le chloroforme constitue habituellement la proportion la plus importante. Le chloroforme est aussi le principal SPD présent dans l'eau potable chlorée (LeBel et Williams, 1995).

Ces composés se forment dans l'eau potable principalement à la suite de la chloration de matières organiques présentes naturellement dans les approvisionnements en eau brute et sont

²Comprennent les sources d'eaux souterraines assujetties à l'influence directe des eaux de surface.

rejetés dans l'environnement par des sources industrielles, ainsi qu'indirectement par la chloration de l'eau potable et des eaux usées municipales. Le taux et le degré de la formation de THM augmentent en fonction de la concentration de chlore et d'acide humique, de la température, du pH et de la concentration en ions bromure (Stevens et coll., 1976; Amy et coll., 1987). En présence de bromides, ce sont des THM bromés qui se forment essentiellement, et les concentrations de chloroforme diminuent proportionnellement (Aizawa et coll., 1989).

Les quatre composés étudiés ici sont liquides à la température ambiante. Leur volatilité varie de relative à extrême et leur tension de vapeur à 25 °C va de 0,80 kPa pour le bromoforme à 23,33 kPa pour le chloroforme. Les THM sont très faiblement hydrosolubles, car leur solubilité n'atteint pas 1 mg/ml à 25 °C. Leur coefficient logarithmique de partage octanol-eau varie de 1,97 (chloroforme) à 2,38 (bromoforme). Le chloroforme se décompose par oxydation photochimique en dichlorocarbonyle (phosgène) et chlorure d'hydrogène (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

Le Canada ne fabrique plus de chloroforme depuis 1978 et l'on a en grande partie cessé de l'utiliser comme anesthésique. Le chloroforme présent autrefois dans les dentifrices, les liniments et les antitussifs contribuait à l'exposition des Canadiens, mais la Loi sur les aliments et drogues interdit maintenant de l'utiliser dans la fabrication de ces produits. Les fabricants ne sont pas autorisés à importer ou à vendre pour la consommation humaine au Canada un médicament contenant du chloroforme (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). Le Canada a importé 402 tonnes de chloroforme en 1993, 69 tonnes en 1995 et 118 tonnes en 1996, et les importations diminuent depuis quelques années. Le chloroforme est utilisé comme solvant et dans la fabrication d'autres produits chimiques (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). Le BDCM sert dans la synthèse d'autres produits chimiques et comme solvant, tandis que le DBCM constitue un intermédiaire dans la fabrication de produits réfrigérants, de pesticides, d'agents propulseurs et d'autres composés chimiques organiques (Keith et Walters, 1985). Le bromoforme est utilisé dans la synthèse de produits pharmaceutiques et comme solvant, et entre dans la composition de certains fluides et de produits chimiques résistants au feu dans les industries aéronautique et de construction navale.

4.1 Formation de THM au cours de la désinfection

La formation de SPCD est un processus complexe qui survient lorsque le chlore réagit avec des matières organiques présentes naturellement dans l'eau. Ce processus est fonction de la concentration des précurseurs organiques naturels, de la dose de chlore, de la durée du contact, du pH et de la température de l'eau, ainsi que de la concentration en ions bromure. Le pH est un paramètre important de la formation de SPCD : la formation de THM augmente lorsque le pH est élevé et diminue lorsqu'il est faible, tandis que la formation d'acides haloacétiques (AHA) (deuxième groupe le plus répandu de sous-produits de désinfection) diminue à un pH élevé et augmente à un pH faible. Les mesures visant à réduire au minimum la formation de THM pourraient donc maximiser celle d'autres SPCD.

Les résultats d'études de Santé Canada (Williams et coll., 1995, 1997; LeBel et coll., 1996, 1997), dont une enquête nationale sur les SPCD dans l'eau potable au Canada (53 réseaux) et des levés mensuels sur un an effectués dans trois réseaux utilisant des procédés de désinfection différents, indiquent que les THM et les AHA sont les principaux SPCD que l'on trouve dans toutes les installations et dans le cas de tous les procédés de traitement, y compris la

désinfection au chlore, et que souvent, les concentrations d'AHA atteignent ou dépassent celles des THM. Les concentrations de SPCD et leurs variations étaient aussi reliées au groupe de SPD, à la température (variation saisonnière), au point d'échantillonnage de l'eau à l'intérieur du réseau de distribution (durée du contact, variation spatiale) et au type de désinfection utilisé (chloration, chloramination, ozonation). Dans un groupe de SPCD, la spéciation bromo-chloro était aussi tributaire de la concentration d'ions bromure dans l'eau.

5.0 Exposition

5.1 Eau

Bien qu'ayant fait l'objet de nombreuses études, les réactions chimiques entre le chlore et les matières organiques présentes dans l'eau demeurent complexes et mal comprises. Les facteurs importants qui interviennent comprennent la concentration de précurseurs organiques naturels, la concentration de chlore, la durée du contact, la température et le pH de l'eau , ainsi que la concentration en ions bromure. C'est pourquoi les concentrations mesurées de THM dans l'eau potable varient considérablement.

Les concentrations de chloroforme, THM le plus courant, sont en général plus élevées dans les eaux traitées provenant d'eau de surface que dans celles provenant d'eau souterraine, en raison de concentrations plus élevées de matières organiques dans les eaux de surface.

L'importance de la formation du chloroforme varie selon les procédés de traitement de l'eau. Dans l'eau chlorée des usines de traitement et des réseaux de distribution, les concentrations de chloroforme sont environ deux fois plus élevées l'été que l'hiver parce que les concentrations de précurseurs organiques dans l'eau brute sont plus élevées par temps chaud et que le taux de formation de SPD augmente avec la température (LeBel et coll., 1997). Les concentrations peuvent augmenter à mesure que l'eau s'éloigne de l'usine de traitement dans le réseau de distribution, en raison de la présence continue de chlore résiduel. Les concentrations de chloroforme dans l'eau peuvent aussi augmenter encore dans les chauffe-eau domestiques. Il faut toutefois noter que le stockage dans le chauffe-eau augmente la concentration de chloroforme deux fois plus l'hiver que l'été, lorsqu'on a besoin d'une plus grande quantité d'eau chaude pour maintenir la température de la douche. Par conséquent, les concentrations de chloroforme dans l'eau chaude utilisée pour la douche demeurent relativement constantes au cours des deux saisons (Williams et coll., 1995; Benoit et coll., 1997).

On a mesuré les concentrations de THM dans des sources d'approvisionnement en eau potable dans de nombreux endroits au Canada (Sous-groupe des questions de qualité de l'eau, 2003). Huit provinces ont fourni des données sur les concentrations de THM de 1994 à 2000 dans un peu plus de 1 200 réseaux de distribution d'eau desservant un échantillon de plus de 15 millions de Canadiens. Les méthodes d'échantillonnage et d'analyse utilisées étaient variées, et n'étaient pas toujours bien décrites, mais on a en général prélevé des échantillons au milieu ou à l'extrémité des réseaux de distribution d'eau et utilisé comme méthodes d'analyse l'extraction liquide-liquide ou la chromatographie en phase gazeuse par purge et piégeage.

Si l'on se fonde sur les données reçues des huit provinces, la concentration moyenne de THM s'est établie à environ 66 µg/L dans les échantillons d'eau potable provenant de tous les réseaux de distribution. Les valeurs moyennes de certains réseaux étaient de l'ordre de 400 µg/L et d'autres présentaient des concentrations maximales ou de pointe de l'ordre de 800 µg/L. Dans

les huit provinces, 282 réseaux de distribution d'eau (23 % des réseaux échantillonnés) représentant une population échantillon de 523 186 personnes (3,4 % de la population échantillon desservie) ont signalé que leur concentration moyenne de THM dépassait 100 µg/L, tandis que 506 (41 %) desservant une population échantillon de 2 509 000 personnes (16 %) ont signalé au moins un cas où les concentrations de THM dépassaient 100 µg/L (Sous-groupe des questions de qualité de l'eau, 2003).

Pendant la période allant de 1994 à 2000, les concentrations moyennes de chloroforme dans les réseaux étaient en général de moins de 50 µg/L, tandis que certaines valeurs maximales ou de pointe ont atteint 400 µg/L. Parmi les fournisseurs qui ont produit des données sur le chloroforme, 290 réseaux de distribution d'eau (26 %) desservant une population échantillon de 1 130 000 personnes (8 %) ont signalé des concentrations moyennes de chloroforme de plus de 75 µg/L, tandis que 425 réseaux (39 %) desservant 1 740 000 consommateurs (12 %) affichaient une concentration de pointe de plus de 75 µg/L dans leur eau potable au cours de la même période (Sous-groupe des questions de qualité de l'eau, 2003).

Les concentrations moyennes de BDCM et de DBCM dans les réseaux étaient en général de moins de 10 µg/L, mais certaines moyennes étaient supérieures. Dans plusieurs endroits, on a signalé des cas ponctuels de plus de 200 µg/L. Parmi les fournisseurs qui ont produit des données sur le BDCM, 87 réseaux de distribution d'eau (8 % des réseaux qui ont produit des données), représentant une population échantillon de 285 000 personnes (2 % de la population desservie), ont signalé des concentrations moyennes de BDCM de plus de 10 µg/L, tandis que 192 réseaux (18 %) desservant une population échantillon de 1 165 000 personnes (8 %) ont signalé au moins un cas où les concentrations de BDCM ont dépassé 10 µg/L (Sous-groupe des questions de qualité de l'eau, 2003).

Les concentrations moyennes de bromoforme étaient habituellement inférieures au seuil de détection, soit environ 0,5 µg/L, et les valeurs individuelles n'atteignaient pas 10 µg/L. Dans quelques réseaux, toutefois, les concentrations moyennes et maximales de bromoforme ont dépassé 30 µg/L au cours de la même période (Sous-groupe des questions de qualité de l'eau, 2003).

Les concentrations de THM dans l'eau potable étaient en général plus élevées dans les petites localités dont les systèmes de traitement étaient moins sophistiqués. Au cours de cette étude nationale portant sur la période de 1994 à 2000, on a constaté que dans les endroits qui comptaient moins de 1 000 habitants ou dont le nombre d'habitants n'était pas signalé, 274 réseaux présentaient des concentrations moyennes de THM de plus de 75 µg/L et que dans 45 cas, les concentrations moyennes de BDCM dépassaient 10 µg/L. Par ailleurs, dans les endroits comptant plus de 50 000 habitants (et où l'on s'attendrait à trouver des usines de traitement plus modernes), on a constaté que les concentrations moyennes de THM dépassaient 75 µg/L dans quatre réseaux seulement et qu'un seul présentait une concentration moyenne de BDCM de plus de 10 µg/L. Dans les agglomérations de plus de 10 000 habitants, les 118 réseaux desservant 11 036 000 personnes affichaient une concentration moyenne de THM de 37 µg/L – ce qui est beaucoup moins que la moyenne de 66 µg/L calculée pour tous les réseaux, sans égard à leur taille. Dans le cas des agglomérations de plus de 50 000 habitants, les 41 réseaux desservant 9 439 000 personnes affichaient une concentration moyenne de THM de quelque 27 µg/L (Sous-groupe des questions de qualité de l'eau, 2003).

5.2 Exposition par voies multiples par l'eau potable

On a évalué l'importance de l'exposition au chloroforme et au BDCM par inhalation et absorption cutanée de l'eau du robinet dans la douche et le bain. On a aussi calculé un facteur de modification pour chaque composé, exprimé en litres équivalents par jour (Leq/jour), en évaluant la contribution relative des expositions par inhalation et voie cutanée associées à la douche et au bain.

Krishnan (2003) a calculé des valeurs de Leq/jour dans le cas des expositions par inhalation et voie cutanée des adultes et des enfants (6, 10 et 14 ans) pendant la douche et le bain pris à l'eau du robinet contenant du chloroforme (5 µg/L) et du BDCM (5 µg/L)³. On a calculé les valeurs Leq/jour pour une douche de 10 minutes et un bain de 30 minutes en utilisant des données produites par un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) portant sur la fraction absorbée (Corley et coll., 1990, 2000; Haddad et coll., 2001; Price et coll., 2003). Dans le cas des expositions par inhalation et voie cutanée, la « fraction absorbée » tenait compte de la dose absorbée à la suite de l'exposition, ainsi que de la portion exhalée au cours des 24 heures suivantes.

Les calculs effectués dans le cas du chloroforme et du BDCM ont tenu compte des différences entre produits chimiques dans le facteur eau-air (fondées sur les différences des constantes de la loi de Henry), de la fraction de la dose absorbée pendant les expositions par inhalation et voie cutanée, ainsi que du coefficient de perméabilité de la peau. On a supposé que pour toutes les sous-populations, l'absorption du chloroforme et du BDCM ingérés dans l'eau potable était complète (100 %). Les renseignements disponibles sur l'importance de l'extraction de ces THM dans le foie ont appuyé cette hypothèse (Corley et coll., 1990; DaSilva et coll., 1999).

Les valeurs Leq/jour dans le cas des expositions par inhalation et voie cutanée ont été plus élevées dans le scénario du bain de 30 minutes que dans celui de la douche de 10 minutes pour toutes les sous-populations, compte tenu de la durée plus longue de l'exposition. On a relevé les valeurs les plus élevées pour les adultes dans le scénario du bain de 30 minutes : 4,11 Leq/jour (1,5 L par ingestion, 1,7 L par inhalation, 0,91 L par voie cutanée) et 3,55 Leq/jour (1,5 L par ingestion, 0,67 L par inhalation, 1,38 L par voie cutanée) dans le cas du chloroforme et du BDCM respectivement. On considère que ces valeurs sont conservatrices puisque la plupart des Canadiens ne prennent pas un bain de 30 minutes tous les jours. Lorsqu'une personne passe plus de 10 minutes dans la douche ou est exposée au chloroforme ou au BDCM dans le contexte d'autres activités domestiques ou parce qu'elle passe plus de temps dans la salle de bains, les valeurs Leq/jour calculées ci-dessus (qui tiennent compte des expositions par inhalation et voie cutanée à la suite d'un bain de 30 minutes) seront probablement adéquates comme estimation.

5.3 Aliments et boissons

Les données des États-Unis et du Canada ont suffi comme base de calcul pour estimer les concentrations minimale, intermédiaire et maximale de chloroforme dans 131 des 181 aliments pour lesquels on disposait d'un taux d'absorption journalière (c.-à-d. g/jour) par habitant. Les concentrations intermédiaires dépassaient 100 µg/kg dans le cas de 12 matières alimentaires

³ Bien que le calcul utilise des estimés de 5 µg/L pour le chloroforme et pour le BDCM, les valeurs Leq/jour obtenues ne changeraient pas, en autant que les concentrations réelles se situent dans l'échelle de µg/L que l'on observe habituellement pour les THM.

(c.-à-d. beurre, margarine, matières grasses et huiles végétales, céréales pour bébé, pizza, poisson d'eau salée, poisson d'eau douce, craquelins, crêpes, veau, rôti de bœuf et fromage). Les concentrations les plus élevées de chloroforme sont souvent mesurées dans les produits laitiers (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

On a détecté des concentrations maximales de 2 200 µg/kg de chloroforme et de 3 µg/kg de BDCM dans les tissus adipeux de neuf espèces de poisson dans six zones de la côte norvégienne polluées principalement par les effluents d'usines de pâtes et papiers, mais aussi par les eaux de ruissellement de terres agricoles, les effluents d'usines de produits chimiques et d'autres industries. On a détecté la présence de bromoforme et de DBCM dans un seul échantillon, à des concentrations de 115 et de 9 µg/kg respectivement (Ofstad et coll., 1981). Aux États-Unis, on n'a trouvé aucune trace de chloroforme ni de BDCM dans des échantillons composés de viande, de poisson et de volaille (limites de dosage de 18 et 4,5 ng/g, respectivement) ou d'huile et de graisse (limites de dosage de 28 et 8,3 ng/g respectivement) provenant de 39 aliments différents (Entz et coll., 1982). Dans l'échantillon composé de produits laitiers, les concentrations de chloroforme et de BDCM s'établissaient à 17 et 1,2 µg/L, respectivement.

Au New Jersey, les concentrations de THM dans six boissons différentes, contenant ou non du cola (cinq échantillons de chacune), ont varié de 3,2 à 44,8 µg/L (Abdel-Rahman, 1982). Les concentrations moyennes de chloroforme et de BDCM dans des boissons américaines non précisées ont atteint 32 et 1,0 µg/L respectivement (Wallace et coll., 1984). De plus, les concentrations de chloroforme étaient environ 10 fois plus élevées dans les boissons gazeuses avec cola que dans celles qui n'en contenaient pas, même si la source d'eau potable était semblable (Abdel-Rahman, 1982; Entz et coll., 1982; Wallace et coll., 1984). Ces résultats pourraient être attribuables à la méthode d'extraction du cola ou à la présence de caramel dans ces boissons gazeuses. On a détecté du chloroforme dans 11 des 13 échantillons de boissons analysés à Ottawa, et sa concentration maximale a atteint 14,8 µg/kg dans une boisson aux fruits (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

5.4 Produits de consommation

Aux États-Unis, on a calculé les émissions provenant de quelque 5 000 substances dont un petit nombre émettent du chloroforme, habituellement en quantités négligeables. On a établi que les matières suivantes émettent du chloroforme (les concentrations médianes des émissions sont indiquées entre parenthèses) : encre et plume (10,0 µg/g), articles ménagers divers (4,85 µg/g), matériel de photographie (2,5 µg/g), caoutchouc (0,9 µg/g), matériel électrique (0,23 µg/g), lubrifiants (0,2 µg/g), adhésifs (0,15 µg/g), tissu (0,1 µg/g), pellicule photographique (0,1 µg/g), ruban adhésif (0,05 µg/g) et mousse (0,04 µg/g) (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

5.5 Piscines et cuves thermales

L'utilisation d'une piscine produit une exposition aux THM par inhalation et voie cutanée à cause principalement de la réaction entre le chlore et les matières organiques. Dans une piscine intérieure, les concentrations de chloroforme dans le plasma augmentent proportionnellement au niveau d'activité des baigneurs et sont reliées étroitement aux concentrations de chloroforme dans l'air et à la durée de la baignade (Aggazzotti et coll., 1990).

Les nageurs de compétition peuvent en général être exposés à des concentrations plus élevées de chloroforme que les autres parce qu'ils respirent plus rapidement et sont exposés plus longtemps (Santé Canada, 1999).

Chez les baigneurs, l'exposition par inhalation semble beaucoup plus importante que par la voie cutanée. Levesque et coll. (1994) ont calculé que lorsque des baigneurs (dans une piscine intérieure) étaient exposés à des concentrations élevées de chloroforme dans l'eau de la piscine et dans l'air, l'absorption par inhalation et par voie cutanée produisait 78 % et 22 % de la charge corporelle respectivement. Des données limitées indiquent que l'absorption par voie cutanée peut être beaucoup plus importante chez les utilisateurs de cuves thermales, car l'eau de celles-ci est plus chaude (Wilson, 1995).

5.6 Estimations de l'exposition totale au chloroforme

L'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2005) a établi des estimations de l'exposition totale au chloroforme pour la population générale et de la contribution relative de l'eau potable à l'exposition totale. Dans cette estimation, on a établi à 0,3-1,1 µg/kg p.c. par jour l'absorption moyenne de chloroforme dans l'air intérieur. L'absorption moyenne de chloroforme (par inhalation et voie cutanée) dans la douche a été établie à 0,5 µg/kg p.c. par douche. Les résultats préliminaires d'une étude réalisée par Benoit et coll. (1998) sur quatre volontaires indiquent qu'une douche de 10 minutes à l'eau chaude traitée au moyen d'un désinfectant chloré équivaut annuellement, en moyenne, à la consommation journalière de 2,7 L d'eau froide provenant de la même source. L'absorption par voie cutanée représente en moyenne 30 % de l'absorption totale. L'absorption moyenne estimative de chloroforme découlant de l'ingestion d'eau potable, calculée sur la base d'une concentration moyenne inférieure à 20 µ/L, s'établit à moins de 0,7 µg/kg p.c. par jour pour la population générale. L'absorption de chloroforme provenant de denrées alimentaires est estimée à quelque 1 µg/kg p.c. par jour. On calcule que l'exposition par l'air extérieur est beaucoup moindre que celle qui provient d'autres sources. L'absorption moyenne totale est estimée à quelque 2-3 µg/kg p.c. par jour et elle peut atteindre 10 µg/kg p.c. par jour dans le cas de certaines personnes vivant dans des logements où l'eau du robinet contient des concentrations relativement élevées de chloroforme (OMS, 2005).

Comme indiqué plus haut, les piscines constituent une source supplémentaire d'exposition au chloroforme pour les baigneurs. La dose quotidienne de chloroforme produite par une baignade d'une heure (65 µg/kg p.c. par jour) dans les conditions que l'on trouve dans les piscines intérieures publiques est beaucoup plus élevée que toutes les expositions calculées ci-dessus (Levesque et coll., 1994).

Dans le rapport d'évaluation du chloroforme, inscrit dans la liste des substances prioritaires en vertu de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) de 1999 (Environnement Canada et Santé Canada, 2001), on a établi, pour six groupes d'âge, des estimations déterministes de l'exposition au chloroforme fondées sur des données relatives aux concentrations de chloroforme dans l'air extérieur et intérieur réunies au cours d'études nationales effectués au Canada et sur des estimations des concentrations de chloroforme dans les aliments au Canada et aux États-Unis. Les estimations de l'absorption dans l'eau potable reposaient sur des données de surveillance des provinces et des territoires. On a aussi établi pour les adolescents, les adultes et les personnes âgées des estimations de l'absorption journalière moyenne de chloroforme par inhalation et voie cutanée au cours de la douche.

En résumé, l'inhalation d'air intérieur et l'ingestion d'eau du robinet constituent les principales sources d'exposition au chloroforme pour la population générale au Canada. L'air extérieur et les aliments contribuent beaucoup moins à l'exposition que l'air intérieur et l'eau du robinet (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). La majeure partie du chloroforme présent dans l'air intérieur s'est volatilisée de l'eau potable (OMS, 2005). Une étude plus récente basée sur le modèle pharmacocinétique physiologique (Krishnan, 2003) a relevé les plus hautes valeurs d'exposition au chloroforme chez les adultes qui prennent un bain de 30 minutes par jour.

6.0 Méthodes d'analyse

Diverses techniques d'analyse permettent de déterminer les THM. L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a approuvé trois méthodes (*EPA Method 502.2; EPA Method 524.2* et *EPA Method 551.1*) pour l'analyse des THMs dans l'eau potable. La méthode 502.2 utilise les techniques de purge et piégeage et de chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire suivies en série d'un détecteur à photoionisation et d'un détecteur à capture d'électrons (P et P/CG-DPI et DCE). La méthode 524.2 détermine les THM en utilisant la chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire/spectrométrie de masse (CG-SM) et la méthode 551.1 utilise l'extraction liquide-liquide et la chromatographie en phase gazeuse avec détecteurs à capture d'électrons (ELL/DCE) (U.S. EPA, 2005). Les limites de détection de ces méthodes (LDM) ne sont pas indiquées.

Santé Canada utilise les méthodes suivantes pour analyser les THM : purge et piégeage (P et P), extraction liquide-liquide (ELL) et injection directe en milieu aqueux combinée à un système de chromatographie. Le système de chromatographie permettra de déterminer simultanément les quatre THM. La LDM des méthodes P et P et ELL est d'environ 0,1-0,2 µg/L (Santé Canada, 1995).

Certaines des techniques produisent des valeurs différentes. Ainsi, les concentrations de chloroforme dans l'eau analysée par injection directe en milieu aqueux sont habituellement plus élevées que celles produites par la technique P et P. La variation est attribuée à la formation de chloroforme à la suite de la dissociation des précurseurs des SPCD dans la chambre d'injection à chaud du chromatographe en phase gazeuse utilisé dans les techniques de l'injection directe en milieu aqueux.

Au cours d'études réalisées récemment par Santé Canada sur les SPD dans l'eau potable, on a utilisé la méthode ELL, adaptée de la méthode 551.1 de l'EPA de façon à comprendre une analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteurs à capture d'électrons (CG-DCE). On a aussi déterminé la concentration des échantillons au moyen de la technique P et P suivie d'une chromatographie en phase gazeuse jointe à la spectrométrie de masse (piège ionique) (CG-PI).

La méthode ELL a aussi permis de déterminer simultanément d'autres SPD (hydrate de chloral, di- et trichloropropanones, haloacétionitriles et chloropicrine) qui ne sont pas traités dans ce document. On a modifié par la suite la méthode pour y inclure la détermination simultanée du chlorure de cyanogène (LeBel et Williams, 1996, 1997; LeBel et Benoit, 2000) et d'autres acétaldéhydes halogénés (Koudjou et LeBel, 2003). La méthode devait permettre de rajuster le pH (pH 4,5) des échantillons d'eau au moment de l'échantillonnage sur le terrain afin d'éviter la

production de chloroforme pendant le stockage de l'échantillon entre le prélèvement et l'analyse. L'effet du pH diminuait avec le temps (distance) passé dans le réseau de distribution (LeBel et Williams, 1995).

Pour garantir que l'échantillon soit représentatif de l'exposition aux THM, toutes les réactions doivent être arrêtées au moment du prélèvement. À cette fin, il faut ajouter un agent de préservation pour neutraliser le chlore et régler le pH sur le terrain pour éviter la transformation des produits intermédiaires. Des données tirées d'études récentes de Santé Canada indiquent que le 1,1,1-trichloro-2-propanone (LeBel *et al.*, 2002) et les aldéhydes trihalogénés (Koudjou et LeBel, 2003) se décomposent dans l'eau pour former des THM à un pH et une température plus élevés. Ils sont toutefois stables dans l'eau dans les conditions de stockage et d'échantillonnage (pH 4,5; 4 °C).

Les deux techniques de chromatographie en phase gazeuse, P et P/CG-PI et ELL/CG-DCE, peuvent servir à déterminer les THM dans les échantillons d'eau potable. Les résultats produits par les deux techniques sont comparables dans le cas d'échantillons traités de la même façon (même pH et agent de préservation), mais la technique de purge et piégeage produit des valeurs légèrement plus élevées dans le cas du chloroforme à cause de la dissociation de certains intermédiaires chlorés (LeBel et Williams, 1995). La technique P et P ne se prête en outre généralement pas à l'analyse des analytes de SPD plus hydrophiles ciblés par la méthode ELL, que l'on préfère par conséquent pour sa souplesse et sa fiabilité.

7.0 Technologie de traitement

Les THM présents dans l'eau potable proviennent principalement de la chloration des matières organiques qui se trouvent dans les approvisionnements en eau brute. Il est donc important, en évaluant les risques associés à l'ingestion de THM dans l'eau potable, de reconnaître les avantages considérables pour la santé qui découlent de la désinfection par chloration. Le chlore a presque éliminé les maladies microbiennes d'origine hydrique parce qu'il peut détruire ou inactiver presque tous les micro-organismes entériques pathogènes, y compris les bactéries et les virus intestinaux d'origine humaine. Le chlore est le désinfectant le plus facile à utiliser et à contrôler. C'est un oxydant puissant dont il est possible de maintenir un résidu dans le réseau de distribution pour empêcher la recroissance bactérienne.

7.1 Échelle municipale

Les installations et procédés de traitement doivent être optimisés de manière à réduire la formation de THM au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre sans compromettre la désinfection.

À l'échelon municipal, il existe trois approches pour réduire les concentrations de THM dans l'eau potable traitée :

- Élimination des précurseurs des THM avant la désinfection;
- Modification des techniques de désinfection et utilisation d'autres types de désinfectants;
- Recours à une autre source d'approvisionnement en eau.

7.1.1 *Élimination des précurseurs avant la désinfection*

À l'échelon municipal, les techniques de contrôle visant à réduire les concentrations de THM comprennent l'optimisation de l'élimination des précurseurs par traitement traditionnel comme la coagulation et la sédimentation (Reid Crowther & Partners Ltd., 2000). Dans certains cas, la filtration sur membrane telle que la nanofiltration et l'ultrafiltration peut se révéler plus adéquate qu'un traitement traditionnel, pour des raisons liées au traitement et pour des raisons économiques.

7.1.2 *Autres techniques de désinfection*

La modification des techniques de chloration, comme l'optimisation du dosage de chlore et le changement du point de contact du chlore, peut contribuer à diminuer les concentrations de THM dans l'eau traitée prête au débit.

Les chloramines, l'ozone et les rayons ultraviolets (UV) peuvent remplacer le chlore comme désinfectants. Les chloramines sont beaucoup moins puissantes que le chlore comme désinfectant et ne sont pas recommandées comme désinfectant primaire, surtout lorsqu'il peut y avoir contamination par des virus ou des parasites enkystés (NAS, 1987). En outre, même si les chloramines ne produisent pas de concentrations importantes de THM, elles peuvent provoquer des substitutions halogéniques et former des composés organiques, produisant ainsi des quantités importantes d'halogènes organiques totaux. On sait peu de choses sur ces résidus oxydants. On n'a pas encore déterminé non plus la nature et la toxicité des produits formés à partir des fractions organiques des précurseurs et, en particulier, de la portion chloramine organique du chlore résiduel.

On a utilisé l'ozone comme désinfectant primaire dans des usines de traitement de l'eau de certaines régions du Canada et de l'Europe. L'ozone est un excellent désinfectant et ne forme pas de SPCD, mais il faut le combiner à un désinfectant secondaire pour en maintenir une concentration résiduelle dans les réseaux de distribution. L'ozonation produit notamment des bromates, des acides et des aldéhydes comme sous-produits et la chloration de l'eau potable ozonée hausse les concentrations d'hydrate de chloral à la suite de la chloration de l'acétaldéhyde. L'hydrate de chloral peut se dissocier par la suite en chloroforme : tout dépend du pH, de la température et de la maturité (p. ex., âge) de l'eau (LeBel et Benoit, 2000).

La désinfection aux rayons UV est un procédé physique qui utilise l'énergie photochimique pour empêcher les protéines et les acides nucléiques (c.-à-d. ADN et ARN) des cellules de se répliquer. Par conséquent, le micro-organisme ne peut plus infecter son hôte. La désinfection aux rayons UV ne produit pas de désinfectant résiduel dans l'eau. Il faut donc ajouter un désinfectant chimique secondaire pour maintenir un résidu dans le réseau de distribution. Comme la lumière doit atteindre les microbes dans la désinfection aux rayons UV, il faut tenir compte, dans la conception du réseau, des caractéristiques de la qualité de l'eau qui ont des répercussions sur le facteur de transmission des rayons UV. L'irradiation aux rayons UV au moyen de doses types de désinfection (moins de 500 mJ/cm²) ne produit pas de concentrations significatives de SPD et n'a pas d'effet non plus sur la formation de SPCD (et particulièrement de THM et d'AHA) au cours des procédés subséquents de chloration ou de chloramination (Reid Crowther & Partners Ltd., 2000).

On considère actuellement que la meilleure façon de réduire les concentrations de THM dans l'eau potable consiste à améliorer certains procédés traditionnels de traitement des eaux ou de filtration sur membrane afin d'éliminer les composés organiques avant la désinfection et à ajouter ensuite des procédés spéciaux comme l'adsorption sur charbon actif et la préoxydation. L'élimination initiale des précurseurs organiques évite d'avoir à réduire la durée de contact, ce qui augmente l'efficacité de la désinfection tout en réduisant au minimum la formation de sous-produits organiques chlorés. La filtration sur charbon actif en grains permet de réduire la formation de THM. Le niveau de la réduction sera fonction du type et de l'adsorbabilité de la matière organique dans l'eau, ainsi que des critères de conception du procédé.

Il est recommandé que tout changement apporté au processus de traitement, particulièrement dans le cas de changement d'agent de désinfection, soit accompagné d'une surveillance accrue des niveaux de plomb dans l'eau distribuée. Il a été démontré qu'une modification de l'agent de désinfection peut affecter les niveaux de plomb au robinet. Par exemple, à Washington, DC, un changement du chlore aux chloramines a engendré des niveaux beaucoup plus élevés de plomb dans l'eau potable distribuée. Lorsque le chlore, qui est un puissant oxydant, est utilisé comme désinfectant, la couche de bioxyde de plomb qui peut être formée dans les tuyaux du réseau de distribution est en équilibre dynamique dans le réseau de distribution. À Washington, DC, le changement du chlore aux chloramines a diminué le potentiel d'oxydation-réduction de l'eau distribuée et déstabilisé la couche de bioxyde de plomb, causant une augmentation du plomb lessivé (Schock et Giani, 2004; Lytle et Schock, 2005). Edwards et Dudi (2004), ainsi que Lytle et Schock (2005), ont effectué des études subséquentes en laboratoires, et confirmé que des dépôts de bioxyde de plomb pouvaient se former facilement pour ensuite devenir instables, sur une période de quelques semaines ou de quelques mois et sous des conditions réalistes pour un système de distribution en terme de pH, de potentiel d'oxydation-réduction et d'alcalinité.

7.2 Échelle résidentielle

Le traitement de l'eau potable à l'échelle municipale est conçu afin de réduire les niveaux de contaminants à la valeur de la recommandation ou plus bas. Par conséquent, l'utilisation de dispositifs de traitement à l'échelle résidentielle pour traiter de l'eau traitée par la municipalité n'est pas une nécessité mais principalement un choix individuel. Dans les foyers desservis par un réseau municipal ou un puits privé qui utilise un procédé de chloration, des dispositifs de traitement peuvent être installés au robinet (point d'utilisation) ou au point d'entrée de l'eau dans la maison pour réduire les concentrations de THM. Des dispositifs certifiés de traitement au point d'utilisation sont actuellement disponibles pour réduire les concentrations de THM.

Dans les foyers qui tirent leur eau potable d'une source privée, un système de désinfection aux rayons ultraviolets (UV) peut être utilisé à la place de la chloration pour désinfecter l'approvisionnement d'eau. Des systèmes certifiés de désinfection aux UV sont actuellement disponibles pour usage résidentiel.

Avant d'installer un dispositif de traitement, il faut faire tester l'eau pour en déterminer la composition chimique générale. Un prétraitement peut s'avérer nécessaire pour corriger des problèmes de qualité de l'eau et assurer l'efficacité du dispositif. Les consommateurs doivent se

reporter au manuel d'utilisation fourni par le fabricant pour obtenir des informations sur l'efficacité, le fonctionnement, l'entretien et la durée de vie d'un dispositif de traitement de l'eau.

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau potable, mais conseille fortement aux consommateurs de n'utiliser que des dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de NSF International (NSF) et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à protéger l'eau potable en aidant à assurer l'innocuité des matériaux et l'efficacité des produits qui entrent en contact avec elle. Les organismes de certification vérifient qu'un produit est conforme aux normes en vigueur et doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN). Au Canada, les organismes suivants ont été accrédités par le CCN pour certifier les dispositifs de traitement et les produits liés à l'eau potable comme étant conformes aux normes NSF/ANSI :

- CSA International (www.csa-international.org);
- NSF International (www.nsf.org);
- Water Quality Association (www.wqa.org);
- Underwriters Laboratories Inc. (www.ul.com);
- Quality Auditing Institute (www.qai.org);
- International Association of Plumbing & Mechanical Officials (www.iapmo.org).

On trouve sur le site web du CCN (www.scc.ca) une liste à jour des organismes de certification accrédités.

7.2.1 Dispositifs de filtration

Les dispositifs de traitement au point d'utilisation et au point d'entrée, ainsi que certains filtres à charbon actif, peuvent éliminer efficacement le chlore et ses sous-produits. Il importe de surveiller le matériel et de l'entretenir conformément aux recommandations des fabricants, et en particulier de remplacer périodiquement le milieu filtrant. La performance des filtres destinés à l'élimination des SPCD dépend d'un certain nombre de facteurs, dont le type de filtre, le type de milieu, le groupe de SPCD, le débit, la qualité de l'eau et l'âge du filtre. L'utilisation de filtres dans les zones à turbidité élevée peut entraîner très rapidement un encrassement du filtre, si l'eau n'est pas prétraitée.

Pour qu'un dispositif de traitement de l'eau potable soit certifié conforme à la norme 53 de NSF/ANSI qui porte sur les dispositifs de traitement de l'eau potable et les effets sur la santé, il doit réduire la concentration de THM dans l'eau, fondée sur la présence de chloroforme comme produit chimique substitut, ou ramener la concentration de provocation des influents de 0,300 mg/L à moins de 0,015 mg/L, ce qui représente une réduction chimique de plus de 95 % (NSF International, 1999).

7.2.2 Autres techniques de désinfection

La désinfection aux rayons UV est une autre technique de désinfection qu'il est possible d'utiliser à l'échelon résidentiel. La lumière doit traverser l'eau brute pour parvenir jusqu'aux microbes. C'est pourquoi il peut être nécessaire de prétraiter un peu l'eau brute afin d'assurer l'efficacité de la désinfection aux rayons UV.

La norme 55 de NSF/ANSI porte sur les exigences relatives à l'homologation des systèmes de désinfection aux rayons UV. Elle porte particulièrement sur les systèmes de classe A conçus pour inactiver les micro-organismes, y compris les bactéries, les virus, les kystes de *Cryptosporidium* et de *Giardia*, et les éliminer de l'eau contaminée. Les systèmes de classe A ne sont pas conçus pour traiter les eaux usées ou les eaux contaminées par des eaux usées non traitées et doivent être installés à des endroits où l'eau est claire à l'œil nu (NSF International, 2002).

8.0 Cinétique et métabolisme

8.1 Absorption

Les THM sont en général bien absorbés, métabolisés et éliminés rapidement par les mammifères après une exposition par inhalation ou par voie orale (PISC, 2000).

8.1.1 Chloroforme

La cinétique de l'absorption du chloroforme à la suite d'une intubation intragastrique est liée au mode de distribution. Compte tenu de la surface calculée sous la courbe de la concentration sanguine en fonction du temps (5 heures), l'absorption du chloroforme chez des rats Wistar appariés, après administration en solution aqueuse par intubation intragastrique de 75 mg/kg p.c., s'est avérée 8,7 fois plus élevée qu'à la suite d'une dose semblable administrée dans de l'huile de maïs (Withey et coll., 1983).

Les êtres humains et les animaux absorbent facilement le chloroforme par la peau et l'on a démontré que l'absorption cutanée de chloroforme provenant de l'eau de la douche était importante. L'hydratation de la peau semble accélérer l'absorption du chloroforme (Jo et coll., 1990).

8.2 Distribution

8.2.1 Chloroforme

Le chloroforme est distribué dans le corps au complet et ses concentrations sont les plus élevées dans les tissus adipeux, le sang, le foie, les reins, les poumons et le système nerveux. La distribution dépend de la voie d'exposition : les tissus extrahépatiques reçoivent une dose plus élevée de chloroforme lorsque celui-ci est absorbé par inhalation ou par voie cutanée au lieu d'être ingéré. On a démontré que le chloroforme pénètre dans le placenta chez plusieurs espèces animales et chez les êtres humains. Le chloroforme non métabolisé persiste plus longtemps dans les tissus adipeux que dans tout autre tissu (OMS, 2005).

8.2.2 Trihalométhanes bromés

On s'attendrait à ce que la substitution par le brome rende les THM bromés plus lipophiles que le chloroforme, ce qui aurait des répercussions sur la solubilité dans les tissus. Mink et coll. (1986) ont constaté que le foie, l'estomac et les reins contenaient les concentrations les plus élevées de BDCM. Mathews et coll. (1990) ont déterminé que des doses répétées n'avaient pas d'effet sur la distribution du BDCM dans les tissus chez le rat. Lilly et coll. (1998)

ont découvert des concentrations maximales un peu plus élevées de BDCM dans le foie et les reins de rats mâles après une administration en solution aqueuse comparativement à l'administration dans de l'huile de maïs.

8.3 Métabolisme

Les THM sont métabolisés principalement en dioxyde de carbone ou en monoxyde de carbone.

8.3.1 Chloroforme

Les données disponibles indiquent que la toxicité du chloroforme est attribuable à ses métabolites. On a identifié à la fois des voies oxydantes et des voies réductrices du métabolisme du chloroforme, même si les données *in vivo* sont limitées. Le métabolisme du chloroforme passe par une étape d'activation liée au cytochrome P450, que la réaction produite soit oxydante ou réductrice. L'équilibre entre les voies oxydantes et réductrices dépend de l'espèce, du tissu, de la dose et de la tension en oxygène. Les tissus du foie et du cortex rénal, ainsi que la muqueuse de la trachée, des bronches, de l'appareil olfactif, de l'œsophage, du larynx, de la langue, des gencives, des joues, du nasopharynx, du pharynx et du palais mou, notamment, peuvent métaboliser le chloroforme. Le foie est le plus actif, suivi du nez et des reins. Le taux de biotransformation en dioxyde de carbone est plus élevé dans les microsomes du foie et du rein de rongeurs (hamsters, souris, rats) que chez l'être humain. Chez la souris, on a établi un lien entre les différences reliées à la souche et au sexe au niveau de la sensibilité à la néphrotoxicité et la capacité du rein de métaboliser le chloroforme. La biotransformation du chloroforme dans les microsomes du rein est plus rapide chez la souris que chez le rat (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

Le cytochrome P450 catalyse la biotransformation oxydante du chloroforme qui produit du trichlorométhanol. Lorsque le trichlorométhanol perd son chlorure d'hydrogène, la réaction produit du phosgène comme intermédiaire. La réaction avec l'eau peut détoxifier le phosgène pour produire du dioxyde de carbone ou, par réaction avec les thiols, y compris le glutathion et la cystéine, pour donner des produits d'addition. Le dioxyde de carbone est le principal métabolite du chloroforme produit par la voie oxydante *in vivo*. Les deux produits de l'activation oxydante, le phosgène et l'acide chlorhydrique, peuvent endommager les tissus. On a associé la réaction du phosgène avec des protéines tissulaires à des dommages et à la mort cellulaires. L'épuisement du glutathion entraîne une augmentation des liaisons covalentes des métabolites du chloroforme dans le foie (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). Le phosgène peut se fixer aux nucléophiles cellulaires par liaison covalente, mais on observe peu de liaisons entre les métabolites du chloroforme et l'ADN. Le chloroforme subit aussi une biotransformation réductrice catalysée par le cytochrome P450, ce qui produit le radical dichlorométhyl (avec et sans induction au phénobarbital), qui se fixe par covalence aux lipides tissulaires.

La déshalogénéation réductrice par CYP2B1/2/2E1 (qui produit des radicaux libres) et la conjugaison au glutathion par la glutathion-S-transférase T1-1 (GSTT1-1) de catégorie theta, qui produit des intermédiaires mutagènes, sont les voies métaboliques secondaires. La conjugaison du chloroforme au glutathion catalysée par la glutathion-S-transférase peut se produire seulement à des concentrations ou des doses extrêmement élevées de chloroforme (PISC, 2000). Le glutathion réduit peut récupérer essentiellement tous les métabolites du chloroforme produits

au cours d'incubations avec des microsomes de foie de souris lorsque les concentrations de chloroforme ne sont pas trop élevées (Environnement Canada et Santé Canada, 2001). Même s'il faut interpréter ces constatations avec prudence, Delic et coll. (2000) ont utilisé la modélisation pharmacocinétique physiologique pour calculer qu'il faudrait exposer les êtres humains à 645 mg/m³ (130 ppm) par inhalation afin d'atteindre les concentrations de métabolites actifs associées à une concentration de 50 mg/m³ (10 ppm) chez la souris. Une comparaison des métabolites réactifs formés, mesurés par fixation à un marqueur radioactif à base de [¹⁴C]CHCl₃ (0-10 mmoles) dans des microsomes hépatiques chez le rat et l'être humain, a permis de conclure que ces deux espèces avaient un métabolisme semblable, mais que celui-ci était moins efficace chez l'être humain (Cresteil et coll., 1979).

Chez huit volontaires auxquels on a administré du chloroforme (500 mg dans de l'huile d'olive) en gélule, on a trouvé dans l'air expiré, huit heures après l'ingestion, des quantités maximales de 68,3 % et 50,6 % de la dose initiale sous forme de chloroforme et de dioxyde de carbone, respectivement (Fry et coll., 1972; NAS, 1987). On a constaté une relation inverse entre la teneur en chloroforme des tissus adipeux et l'élimination du chloroforme par les poumons (Fry et coll., 1972).

8.3.2 *Trihalométhanes bromés*

Le BDCM est métabolisé en phosgène tandis que le DBCM et le bromoformé le sont en analogues bromés du phosgène. Le taux du métabolisme de ces composés en monoxyde de carbone, tant *in vivo* qu'*in vitro*, suit en général l'ordre des halogénures, c.-à-d. bromoformé >> DBCM > BDCM >> chloroforme. Le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (PISC, 2000) a posé comme hypothèse que les THM bromés pourraient être métabolisés plus rapidement et plus à fond que leurs homologues chlorés. Même si cela est peut-être vrai dans le cas du BDCM, les publications limitées actuellement disponibles ne permettent pas d'étayer cette affirmation dans le cas du DBCM ou du bromoformé. La majorité des études de comparaison du métabolisme réalisées jusqu'à maintenant sont limitées au chloroforme ou au BDCM. Il semblerait néanmoins qu'une voie de bioactivation provoque la toxicité du BDCM et, probablement, d'autres THM bromés (PICS, 2000).

Thornton-Manning et coll. (1994) ont conclu qu'il y a, entre les espèces, des différences claires au niveau du métabolisme du BDCM qui peuvent expliquer que le rat est plus sensible que la souris à l'hépatotoxicité du BDCM administré par voie orale. Huit heures après l'administration intragastrique de 150 mg/kg p.c. (rats) ou 100 mg/kg p.c. (souris) de THM radiomarqué dans de l'huile de maïs, les rats et les souris avaient éliminé par les poumons respectivement de 4 à 18 % et de 40 à 81 % des THM sous forme de dioxyde de carbone. Au cours de la même expérience, les rats et les souris ont éliminé respectivement de 41 à 67 % et de 5 à 26 % du composé mère intact. Dans les 36 à 48 heures qui ont suivi l'exposition, on a détecté, dans l'urine des deux espèces, des quantités équivalant à moins de 10 % du total des THM radiomarqués pour chacun de ces composés chimiques. Le chloroforme a constitué la plus grande proportion excrétée dans l'urine chez les deux espèces, suivi, en ordre décroissant, du bromoformé, du BDCM et du DBCM. Les auteurs ont estimé que le métabolisme de ces composés était de 4 à 9 fois plus élevé chez la souris que chez le rat, mais il faut toutefois signaler que les doses administrées étaient élevées et que le métabolisme est plus complet chez les deux espèces après l'administration de doses moins fortes et plus appropriées.

Pegram et coll. (1997) ont démontré que la conjugaison GSTT1-1 intervenait dans la voie métabolique mutagène des THM bromés, mais pas dans la voie mutagène du chloroforme. Ces constatations indiquent que des mécanismes différents peuvent activer les THM chlorés et bromés. DeMarini et coll. (1997) ont étudié la capacité de la conjugaison GSTT1-1 de provoquer la mutagénicité de divers THM, ont signalé des transitions de nucléotides (GC→AT) provoquées par la glutathion-S-transférase dans *Salmonella*, et classé ainsi les THM en fonction de leur mutagénicité relative : bromoforme = DBCM > BDCM. La conjugaison GSTT1-1 du BDCM a été confirmée par Ross et Pegram (2003), qui ont décrit les caractéristiques cinétiques de la réaction de la conjugaison du BDCM et du glutathion dans le cytosol du foie chez la souris, le rat et l'être humain. Les conjugués de glutathion réactifs produits peuvent former des produits d'addition de l'ADN. Ces intermédiaires réactifs produits par la conjugaison glutathion BDCM sont en outre plus mutagènes ou génotoxiques que les intermédiaires provenant du dichlorométhane.

Allis et coll. (2001) et Lilly et coll. (1997) ont étudié le métabolisme du BDCM à la suite d'une exposition par inhalation chez les rats mâles. Les résultats de leur analyse indiquent que l'enzyme CYP2E1 est l'enzyme dominante qui agit sur le métabolisme du BDCM inhalé chez les rats (GlobalTox, 2002). Lilly et coll. (1998) ont aussi constaté que la proportion du BDCM d'origine éliminée par l'expiration sans être métabolisée était plus grande après administration en solution aqueuse qu'après gavage dans de l'huile de maïs.

8.3.3 Mélanges de THM

DaSilva et coll. (2000) ont mis au point un modèle pharmacocinétique physiologique. Ils ont constaté que des expositions à des mélanges binaires de chloroforme et de BDCM, DBCM ou bromoforme produiraient probablement des augmentations plus importantes des concentrations sanguines de chloroforme non métabolisé que le chloroforme administré seul. Cette étude a aussi démontré que des interactions toxicocinétiques entre THM pouvaient avoir des répercussions sur la clairance des THM. Le bromoforme et le DBCM semblent persister plus longtemps dans le sang et les tissus lorsqu'ils sont administrés en même temps que le chloroforme (GlobalTox, 2002).

8.4 Excrétion

8.4.1 Chloroforme

Les animaux et les êtres humains exposés au chloroforme éliminent rapidement dans l'air expiré le dioxyde de carbone et le chloroforme non transformé. La fraction de la dose éliminée sous forme de dioxyde de carbone varie en fonction de la dose et de l'espèce (PISC, 2000).

8.4.2 Bromodichlorométhane

Mink et coll. (1986) ont estimé la demi-vie du BDCM à 1,5 et 2,5 heures respectivement chez le rat et la souris. Mathews et coll. (1990) ont constaté que l'élimination dans l'urine et les matières fécales était faible à toutes les concentrations chez le rat mâle. On a étudié les caractéristiques cinétiques de l'élimination du BDCM chez les êtres humains qui se baignaient dans des piscines chlorées. On s'est fondé sur des données relatives à l'élimination par la respiration pour estimer à 0,45-0,63 minutes la demi-vie du BDCM dans le sang (Lindstrom et coll., 1997; Pleil et Lindstrom, 1997).

8.5 Modèles pharmacocinétiques physiologiques

La modélisation pharmacocinétique physiologique est une technique qui peut éclairer et améliorer les évaluations toxicologiques; elle aide à mieux évaluer l'ordre de grandeur des facteurs d'incertitude appliqués à l'évaluation actuelle des risques, en éclairant les aspects qui ont trait à l'extrapolation entre espèces et à l'intérieur d'une même espèce (Delic et coll., 2000).

8.5.1 Chloroforme

Dans le rapport sur l'évaluation du chloroforme effectuée en 2001 en vertu de la LCPE (Environnement Canada et Santé Canada, 2001), on indique que la relation exposition-réponse pour ce qui est d'une association entre une exposition au chloroforme et le cancer et des taux de formation de métabolites réactifs dans le tissu cible est confirmée par des données probantes à l'appui des hypothèses suivantes inhérentes à la modélisation pharmacocinétique physiologique :

1. Chez les animaux de laboratoire et les êtres humains, le métabolisme du chloroforme catalysé par l'enzyme CYP2E1 produit du phosgène, métabolite réactif critique.
2. La capacité de produire du phosgène et des produits d'hydrolyse de celui-ci détermine les régions des tissus du foie et des reins qui sont sensibles à la cytotoxicité du chloroforme.
3. Cette relation dose-réponse est uniforme dans un tissu, entre les sexes et entre les voies d'administration, et elle peut aussi l'être entre les espèces.

Dans le rapport produit en vertu de la LCPE, on a présenté un modèle pharmacocinétique physiologique qui était un modèle animal « hybride » du Groupe d'experts de l'International Life Sciences Institute, que l'on a révisé pour l'évaluation et développé pour pouvoir l'appliquer aux êtres humains (ILSI, 1997; ICF Kaiser, 1999). Pour cette évaluation, on a tenu compte du taux maximal de métabolisme par volume unitaire de cortex rénal (VRAMCOR) et du taux moyen de métabolisme par volume unitaire de cortex rénal pendant chaque intervalle de dose (VMRATEK) (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

a) *Évaluation néoplasique* : Les résultats de l'évaluation néoplasique de la réaction à l'exposition présentés portaient sur l'incidence combinée d'adénomes et d'adénocarcinomes rénaux dans Jorgenson et coll. (1985). Le taux VMRATEK associé à une augmentation de 5 % du risque de tumeurs (TC_{05}) calculée chez les humains en fonction du modèle pharmacocinétique physiologique s'établit à 3,9 mg/L par heure (limite de confiance à 95 % = 2,5, chi-carré = 0,04, degrés de liberté = 1, valeur P = 0,84). Cette dose déclencherait d'une exposition continue pendant toute la vie au chloroforme à 3 247 mg/L dans l'eau ou à 149 mg/m³ (30 ppm) dans l'air. Les limites inférieures de confiance à 95 % de ces valeurs sont de 2 363 mg/L et de 74 mg/m³ (15 ppm) respectivement.

Quoique les données sur la dose-réponse étaient moins solides que celles produites par le biodosage du cancer, on a établi à des fins de comparaison une dose repère dans le cas des lésions histologiques du rein au cours de la nouvelle analyse d'un sous-ensemble des lames produites au cours du biodosage de Jorgenson et coll. (1985). Le taux VMRATEK chez les êtres humains associé à une augmentation de 5 % des lésions histologiques caractéristiques de la cytotoxicité s'établit à 1,7 mg/L par heure (limite inférieure de confiance à 95 % = 1,4,

chi-carré = 3,9, degrés de liberté = 2, valeur P = 0,14). Ce débit de dose découlait d'une exposition continue pendant toute la vie à 1 477 mg/L dans l'eau ou à 33,8 mg/m³ (6,8 ppm) dans l'air (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

b) *Évaluation non néoplasique* : L'exposition de courte durée par inhalation a produit des proliférations cellulaires dans les voies nasales des rats et des souris à des concentrations d'à peine 9,9 mg/m³ (2 ppm). On a aussi observé des ossifications à des concentrations légèrement plus élevées à la suite d'une exposition de longue durée. Au cours d'études de courte durée, on a observé des changements hépatiques moyens chez des souris exposées à une dose de 50 mg/m³ (10 ppm). Plusieurs études ont révélé de multiples effets indésirables dans le rein et le foie des rats et des souris à la suite d'une brève exposition et d'une exposition de longue durée à une dose de 124-149 mg/m³ (25-30 ppm). À la suite d'une ingestion dans l'eau potable, on a observé une prolifération régénérative chez des souris exposées brièvement à des doses d'à peine 17 mg/kg p.c. À la suite de l'administration d'une dose sous forme de bol, on a observé des augmentations de la prolifération dans le foie de rats exposés brièvement à une dose de 10 mg/kg p.c. par jour et l'apparition de kystes graisseux dans le foie de chiens exposés à une dose de 15 mg/kg p.c. par jour. Comme une des doses les plus faibles administrées par voie orale à laquelle on a observé des effets sur le foie et le rein avait été administrée à des chiens au cours d'une étude réalisée par Heywood et coll. (1979), on a créé un modèle pharmacocinétique physiologique chez les chiens, en tenant compte du fait qu'une plage de doses semblable avait produit des effets sur le foie de rongeurs. On a étudié deux paramètres de doses dans la réaction à l'exposition : le taux moyen de métabolisme par région centrolobulaire unitaire du foie et la concentration moyenne de chloroforme dans la région centrolobulaire non métabolisante du foie. Ces deux paramètres ont été sélectionnés afin d'évaluer si la formation de kystes graisseux chez les chiens était due aux effets solvants du chloroforme ou aux effets d'un métabolite réactif. Les résultats obtenus à l'aide d'un modèle adapté sont venus étayer l'hypothèse selon laquelle c'est un métabolite, et non le chloroforme lui-même, qui serait responsable des effets observés. Ceci signifie que l'effet du chloroforme sur le foie varie selon le taux du métabolisme. Le taux de métabolisme par région centrolobulaire unitaire du foie chez les êtres humains associé à une augmentation de 5 % des kystes graisseux calculée en fonction du modèle pharmacocinétique physiologique est de 3,8 mg/L par heure (limite inférieure de confiance à 95 % = 1,3, chi-carré = 0,00, degrés de liberté = 1, valeur P = 1,00). Le débit de dose proviendrait de l'exposition continue pendant toute la vie à 37 mg/L dans l'eau ou à 9,9 mg/m³ (2 ppm) dans l'air. Ces deux niveaux doivent être interprétés avec prudence, parce qu'ils n'ont pas été calculés à l'aide d'une approche exhaustive d'évaluation des risques. Ils représentent une simple estimation des niveaux auxquels les humains doivent être exposés à vie par l'eau potable ou par l'air pour atteindre le niveau d'effet sélectionné (augmentation de 5 % des kystes graisseux dans le foie).

Dans le rapport d'évaluation produit en 2001 en vertu de la LCPE, on conclut, en se fondant sur les modèles pharmacocinétiques physiologiques ci-dessus, que l'exposition de la population générale est beaucoup moins élevée que la concentration à laquelle on croit qu'une personne peut être exposée tous les jours pendant toute sa vie sans subir d'effets nocifs. On a signalé des sous-estimations de l'exposition attribuable à l'utilisation d'eau chaude plutôt que d'eau froide et une augmentation des concentrations de chloroforme dans les réseaux de distribution comparativement aux usines de traitement des eaux (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

8.5.2 *Bromodichlorométhane*

On a mis au point un modèle pharmacocinétique physiologique pour décrire l'absorption, la distribution, la fixation dans les tissus et la dosimétrie, le métabolisme et l'élimination du BDCM chez les rats. On a établi par la suite un lien entre le modèle de métabolisme, dérivé de données sur l'exposition par inhalation, et un sous-modèle du tractus gastro-intestinal à compartiments multiples. Ce modèle a prédit avec précision la dosimétrie tissulaire et les concentrations plasmatiques d'ions de bromure à la suite d'une exposition au BDCM par voie orale et il est possible de l'utiliser pour estimer des taux de formation d'intermédiaires réactifs dans des tissus cibles (Lilly et coll., 1997, 1998).

9.0 Effets chez les êtres humains

9.1 Épidémiologie du cancer

Les études épidémiologiques réalisées avant 1993 sur les liens entre les SPCD et les effets indésirables sur la santé comportaient souvent des limitations, surtout en ce qui concerne la mesure de l'exposition. Au cours des études épidémiologiques cas-témoin réalisées avant 1993, on a constaté l'existence de liens entre l'ingestion d'eau potable chlorée et les incidences de cancer du côlon chez les 60 ans et plus (Cragle et coll., 1985) et de cancer de la vessie chez les non-fumeurs (Cantor et coll., 1985, 1987). L'étude de Cantor et coll. (1985), qui regroupait 1 244 cas et 2 500 témoins jamais exposés au travail à des risques élevés de cancer de la vessie et dont on connaissait en détail la mobilité géographique, la source d'eau potable (souterraine non chlorée ou de surface chlorée pendant 50 % de leur vie) et les facteurs possibles de confusion, a démontré l'existence d'un lien positif entre le risque de cancer de la vessie, l'importance de la consommation d'eau du robinet et la durée de l'exposition, surtout chez les sujets qui avaient vécu longtemps dans des collectivités alimentées par de l'eau de surface chlorée (NAS, 1987). Chez les non-fumeurs, on a établi un lien entre la consommation d'eau et le risque relatif. Le rapport de cotes chez les plus de 60 ans dont la consommation d'eau de surface dépassait la médiane comparativement aux personnes qui avaient consommé de l'eau souterraine pendant toute leur vie s'établissait à 2,3.

On s'efforce continuellement depuis 1993 d'améliorer la conception de ces études épidémiologiques afin de déterminer plus clairement à la fois les substances d'intérêt qui pourraient se trouver dans l'eau potable chlorée et leurs effets indésirables sur la santé. Le cancer de la vessie a fait l'objet d'études épidémiologiques analytiques plus récentes au Colorado (McGeehin et coll., 1993), en Ontario (King et Marrett, 1996) et en Iowa (Cantor et coll., 1996). Les données signalées jusqu'à maintenant à la suite d'une étude réalisée en Iowa indiquent que l'on n'établit aucun lien entre le risque de cancer de la vessie et des estimations de l'exposition antérieure aux sous-produits de la chloration, sauf chez les fumeurs masculins de longue date, chez lesquels le risque de cancer de la vessie augmente avec la durée de l'exposition compte tenu du tabagisme. On n'a établi aucun lien entre le risque relatif accru de cancer de la vessie et l'exposition à des approvisionnements municipaux chlorés d'eau de surface, au chloroforme ou à d'autres espèces de THM dans une cohorte de femmes, mais la période de suivi d'une durée de huit ans était très courte, ce qui a produit peu de cas à étudier. En Ontario, King et Marrett (1996) ont constaté un risque accru de cancer de la vessie lié à l'augmentation de la durée de

l'exposition et des concentrations de THM. Le lien était statistiquement significatif et de plus grande ampleur seulement après 35 ans ou plus d'exposition. Les auteurs utilisent un concept de THM-années pour exprimer l'exposition cumulative aux THM, qui intègre les niveaux d'exposition aux THM ainsi que la durée de l'exposition, et qui est exprimé en µg/L-années. L'incidence du cancer de la vessie était plus élevée d'environ 40 % chez les personnes exposées à plus de 1 956 µg/L-années de THM dans l'eau comparativement à celles qui étaient exposées à moins de 584 µg/L-années. Même si les données disponibles ne permettent pas de conclure qu'il existe un lien de cause à effet, on ne peut rejeter facilement les liens observés au cours d'études bien réalisées où les expositions étaient les plus élevées. Il est en outre impossible d'attribuer ces dépassements au chloroforme en soi, même s'il s'agit en général du SPD dont la concentration est la plus élevée dans l'eau potable (PISC, 2000). En 2002, un groupe d'experts réuni par Santé Canada afin de déterminer les points finaux critiques pour évaluer les risques sanitaires reliés à la présence de THM dans l'eau potable a reconnu que les THM servaient dans les études épidémiologiques comme substitut de l'exposition aux SPCD de façon plus générale, et qu'à cause de la complexité des mélanges de SPCD dans l'eau potable, il était extrêmement difficile d'établir un lien de cause à effet avec un seul composant ou une même catégorie de composants (Santé Canada, 2003a).

En 2002, Santé Canada a commandé une étude sur l'épidémiologie de cancers autres que celui de la vessie reliés à la présence de THM dans l'eau potable (SENES Consultants Ltd., 2002). Les études analysées portaient avant tout sur les cancers du côlon, du rectum, du pancréas, des reins, du cerveau et sur des cancers hématologiques/lymphoréticulaires. Quelques études seulement comportaient un rapport de cotes significatif dans le cas du cancer du côlon, du rectum, du cerveau et du pancréas. Les études n'étaient pas significatives dans le cas des cancers du rein et du sang.

Dans le cas du cancer du côlon, deux études ont révélé un lien entre un risque statistiquement accru de cancer du côlon et l'exposition à l'eau potable chlorée. King et coll. (2000) ont démontré l'existence d'un lien important seulement chez la cohorte masculine, tandis que Doyle et coll. (1997) en ont démontré l'existence seulement chez les femmes, seul sujet de leur étude. Les résultats de l'étude de King et coll. (2000a) indiquent qu'il peut y avoir des profils de facteur de risque différents pour les deux sexes, dans la mesure où il n'y avait pas de risque important chez les femmes. La cohorte de l'Iowa (Doyle et coll., 1997) indique toutefois que ce n'est peut-être pas le cas.

Les résultats tirés des études sur le cancer du rectum n'étaient pas concluants. Parmi les études analysées, la seule qui a produit des résultats significatifs a été une étude cas-témoin sur la population réalisée par Hildesheim et coll. (1998) qui, comme Doyle et coll. (1997), ont utilisé la population de l'Iowa et le registre du cancer. Leur méthodologie différait cependant : Hildesheim et coll. (1998) ont utilisé un concept cas-témoin et étudié les cancers du rectum et du côlon autant chez les hommes que chez les femmes, tandis que Doyle et coll. (1997) ont utilisé un concept de cohorte et soumis seulement les femmes de la population à un examen prospectif de dépistage du cancer du côlon et du rectum. Doyle et coll. (1997) ont constaté l'existence d'un lien seulement dans le cas du cancer du côlon, tandis que Hildesheim et coll. (1998) en ont constaté un dans le cas du cancer du rectum.

La seule étude récente portant sur le lien entre le cancer du cerveau et l'exposition aux THM indique qu'il existe un tel lien (Cantor et coll., 1999). Cette étude a porté sur la même cohorte de l'Iowa que celle qu'ont utilisée Hildesheim et coll. (1998) et Doyle et coll. (1997).

En résumé, même si des études récentes indiquent qu'il existe un certain lien entre le cancer du côlon, du rectum et du cerveau et l'exposition à des SPD dans l'eau potable, les données présentées dans les études ne sont pas suffisantes pour confirmer de façon fiable l'existence d'un lien dose-réponse ou d'un lien de cause à effet (SENES Consultants Ltd., 2002).

Une étude écologique portant sur 56 localités de la Finlande, réalisée en 1950 par Koivusalo et coll. (1995), a été la seule à révéler l'existence d'un lien important entre l'eau traitée et le cancer du pancréas. À cause des limites et des incertitudes inhérentes aux études écologiques, il est difficile de tenir compte des résultats de cette étude et de s'y fier.

Au cours de plusieurs études, on a essayé d'estimer des expositions aux THM ou au chloroforme et aux autres types de THM, mais sans tenir compte de l'exposition à d'autres SPD ou à d'autres contaminants de l'eau, qui peuvent différer entre les eaux de surface et les eaux souterraines. Comme on n'a pas accordé suffisamment d'attention à l'évaluation de l'exposition aux contaminants de l'eau dans le contexte des études épidémiologiques, il est impossible d'évaluer convenablement les risques relatifs accrus signalés. Des risques particuliers peuvent être attribuables à d'autres SPD, à des mélanges de sous-produits ou à d'autres contaminants de l'eau, ou bien à d'autres facteurs dont l'eau potable chlorée ou les THM peuvent constituer un substitut (OMS, 1998; PISC, 2000).

9.2 Épidémiologie de la reproduction

Les études épidémiologiques ont soulevé des préoccupations au sujet des effets que l'exposition à des SPCD présents dans l'eau potable pourrait avoir sur la reproduction et le développement. Ces préoccupations s'appuient en partie sur des constatations indiquant que certains SPCD sont toxiques pour des animaux de laboratoire sur les plans de la reproduction et du développement, mais à des doses beaucoup plus élevées que celles auxquelles les êtres humains sont exposés. En 1997, Santé Canada et l'EPA des États-Unis ont organisé des ateliers scientifiques à la suite desquels les participants ont conclu que les données probantes existant à l'époque ne suffisaient pas pour établir un lien de cause à effet entre l'eau chlorée ou les THM et des issues défavorables de la grossesse (Mills et coll., 1998; PISC, 2000).

Reif et coll. (2000) ont procédé à un examen critique des données probantes épidémiologiques les plus récentes. Cet examen critique a porté sur des études au cours desquelles on a utilisé soit 1) une évaluation qualitative de l'exposition, qui a examiné les liens entre la source d'approvisionnement en eau potable ou la méthode de désinfection et les risques d'effets néfastes sur la reproduction, soit 2) une évaluation quantitative de l'exposition reposant avant tout sur des concentrations signalées de THM dans les approvisionnements d'eau potable. Les conclusions de Reif et coll. (2000) sont les suivantes :

- a) *Effets sur la croissance du foetus* : Les données probantes épidémiologiques portant sur l'existence d'un lien entre les THM et des effets sur la croissance du foetus ne sont pas cohérentes. Des études épidémiologiques ont relevé des liens faibles mais statistiquement significatifs (rapport de cotes : 1,2-2,6) entre le poids à la naissance, le faible poids à la naissance et le retard de croissance intra-utérine à des concentrations de $\geq 61 \mu\text{g}$ de

THM/L (Gallagher et coll., 1998), de >80 µg de THM/L (Bove et coll., 1992), et de >100 µg de THM/L (Bove et coll., 1995). On a aussi signalé des augmentations du risque de retard de la croissance intra-utérine à des concentrations de ≥10 µg/L de chloroforme et de BDCM, même si le lien n'était pas statistiquement significatif dans ce dernier cas (Kramer et coll., 1992). Par ailleurs, deux études (Savitz et coll., 1995; Dodds et coll., 1999) n'ont pu démontrer l'existence d'un lien statistiquement significatif avec aucun de ces résultats connexes. Toutes ces études ont tenu compte d'un indicateur de la situation socio-économique et de la race, ou ont limité l'analyse aux Blancs. On a tenu compte du tabagisme dans toutes les études sauf une (Bove et coll., 1995). Les deux études les plus importantes, et dont le coefficient d'efficacité statistique était solide, ont atteint des conclusions différentes malgré une évaluation de l'exposition et des méthodes relativement semblables (Bove et coll., 1995; Dodds et coll., 1999).

À la suite d'une étude en milieu hospitalier réalisée en Italie, Kanitz et coll. (1996) ont signalé des poids moyens à la naissance plus faibles chez les mères âgées de plus de 30 ans qui consommaient de l'eau chlorée. Kallen et Robert (2000) ont aussi signalé un effet des réseaux traités au chlore sur les paramètres somatiques représentés par la taille et la circonférence du crâne, ainsi qu'un lien avec le faible poids à la naissance et l'accouchement prématuré. Jaakkola et coll. (1999) n'ont toutefois signalé aucun lien entre la consommation d'eau chlorée et les mesures de croissance du fœtus ou la prématurité. Yang et coll. (2000) n'ont trouvé aucune preuve de liens entre le faible poids à la naissance et la chloration à Taïwan, mais le taux d'accouchements prématurés était beaucoup plus élevé dans les municipalités utilisant la chloration.

b) *Effets sur la viabilité du fœtus* : Les données épidémiologiques n'indiquent pas de façon uniforme l'existence d'un lien entre les SPCD et un risque accru de fausse couche et de mortinatalité. On a regroupé ces points finaux dans le rapport de Reif et coll. (2000), mais leurs mécanismes de provocation peuvent différer. Waller et coll. (1998) ont signalé des taux accrus de fausses couches dans une cohorte qu'ils ont étudiée en Californie et qui consommait beaucoup d'eau (cinq verres ou plus d'eau froide du robinet par jour) contenant ≥75 µg/L de THM. Lorsqu'on a étudié certains THM en particulier, on a établi un lien seulement entre la consommation importante d'eau contenant du BDCM (≥18 µg/L) et le risque de fausse couche (PISC, 2000). L'existence d'un lien entre un risque accru de fausse couche et la formation de SPD a été confirmé par Aschengrau et coll. (1989), qui ont signalé que la consommation d'eau de surface posait un risque double par rapport à la consommation d'eau souterraine ou d'eau mixte. Savitz et coll. (1995) ont constaté l'existence d'un lien statistiquement significatif entre une augmentation de la concentration de THM et le sextile d'exposition le plus élevé, mais n'ont trouvé aucun lien avec la dose ingérée ou la source d'eau.

On a signalé un risque accru de mortinatalité chez les femmes de la Nouvelle-Écosse exposées à de l'eau contenant plus de 100 µg de THM/L (Dodds et coll., 1999). À la suite d'une analyse plus poussée de ces données, King et coll. (2000) ont constaté des augmentations liées à la dose du risque corrigé de mortinatalité posé par l'exposition aux THM, au chloroforme et au BDCM. On a établi un lien entre une exposition à des concentrations de ≥20 µg/L de BDCM et un risque deux fois plus élevé. Au New Jersey,

Bove et coll. (1992, 1995) ont trouvé peu de preuves de l'existence d'un lien avec les THM à une dose de 80 µg/L, mais ils ont signalé un faible lien entre la mortalité et la consommation d'eau provenant d'approvisionnements en eau de surface. Aschengrau et coll. (1993) ont constaté l'existence d'un lien entre la mortalité et l'utilisation d'un approvisionnement en eau de surface chlorée plutôt que chloraminée.

c) *Effets sur le risque de malformations du fœtus* : Bove et coll. (1992, 1995) ont décrit des liens relativement solides entre plusieurs types d'anomalies congénitales et les THM. On a constaté les risques les plus élevés dans le cas du système nerveux central, de la fissure palatine et de malformations cardiaques majeures à des concentrations de THM de plus de 80 ou 100 µg/L. D'autres études portant sur les malformations du tube neural (Dodds et coll., 1999; Klotz et Pyrch, 1999) et les anomalies cardiaques (Shaw et coll., 1991; Dodds et coll., 1999) ont révélé des risques plus faibles ou n'ont trouvé aucune preuve de l'existence de liens avec les THM. Les documents publiés jusqu'à maintenant présentent un tableau non cohérent de liens avec les anomalies congénitales en général, et on constate un manque d'uniformité concernant certaines anomalies en particulier entre les quelques études qui se sont penchées sur le sujet.

Une étude publiée par l'Awwa Research Foundation a été conduite en 2005 pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux SPCD causerait un arrêt de grossesse (Savitz et coll., 2005). Pour que les concentrations de SPCD et la spéciation soient représentatives de celles prévalant à travers les États-Unis, trois sites d'études ont été choisis, qui présentaient soit des concentrations très faibles de tous les types de SPCD, soit des concentrations moyennes de tous les types de SPCD, ou alors de faibles niveaux de sous-produits chlorés joints à des niveaux moyens de sous-produits bromés. Les femmes vivant dans ces trois régions qui planifiaient une grossesse ou étaient enceintes de moins de 12 semaines ont été recrutées pour l'étude. À la différence de l'étude de Waller et coll. (1998), celle de Savitz et coll. (2005) a trouvé que les femmes qui buvaient 5 verres ou plus d'eau du robinet contenant >75 µg/L de THM courraient le même risque d'arrêt de grossesse (rapport de cotes de 1,0) que toutes les autres femmes, et qu'il n'y avait aucun lien entre l'exposition et les arrêts de grossesse. Ils ont trouvé cependant des indications d'un lien entre le BDCM et le DBCM et un risque accru d'arrêt de grossesse. Dans l'ensemble, cependant, les résultats obtenus n'appuyaient pas l'existence d'un lien entre l'arrêt de grossesse et une exposition aux SPCD.

10.0 Effets chez les animaux de laboratoire et effets *in vitro*

10.1 Toxicité aiguë

À des doses très toxiques, le chloroforme provoque une dépression du système nerveux central et des effets cardiaques. Chez le rat, les signes cliniques d'intoxication aiguë sont semblables pour tous les THM et comprennent l'horripilation, la sédation, la flaccidité musculaire, l'ataxie et la prostration. Les DL₅₀ pour le chloroforme, le BDCM, le DBCM et le bromoforme sont respectivement de 908, 916, 1 186 et 1 388 mg/kg p.c. chez le rat mâle et de 1 117, 969, 848 et 1 147 mg/kg p.c. chez le rat femelle. Les survivants présentent divers signes : consommation alimentaire réduite, retard de la croissance, augmentation du poids du foie et des reins, effets hématologiques et biochimiques, et changements histologiques du foie et des reins

(Chu et coll., 1980). Keegan et coll. (1998) ont caractérisé la dose sans effet nocif observé (NOAEL) et la dose minimale entraînant un effet nocif observé (LOAEL) pour l'hépatotoxicité aiguë du chloroforme et du BDCM administrés à des rats F344 dans un milieu aqueux. Dans le cas du chloroforme et du BDCM, la NOAEL orale s'est établie à 0,25 mmol/kg p.c. et l'on a calculé une LOAEL de 0,5 mmol/kg p.c. Une évaluation ultérieure a révélé que les dommages hépatiques causés par le BDCM étaient plus persistants que ceux causés par le chloroforme.

En se basant sur les données disponibles sur le chloroforme et les données limitées concernant le DBCM, le BDCM et le bromoforme, les publications indiquent dans l'ensemble que le rat est plus sensible que la souris aux effets aigus des THM. La dégénérescence, les dommages ou la nécrose cellulaires sont les effets critiques associés à une exposition aiguë des animaux par voie orale, sans égard à l'organe cible (GlobalTox, 2002).

10.2 Toxicité subchronique

10.2.1 Trihalométhanes

Ce sont le foie et la thyroïde, plutôt que le foie et les reins, qui ont été les plus affectés par l'administration de chacun des THM au cours d'une étude sur la toxicité subchronique (Chu et coll., 1982a,b). Des groupes de 20 rats SD mâles et femelles ont ingéré de l'eau potable contenant des concentrations de 5, 50, 500 ou 2 500 mg/L de chloroforme, de BDCM, de DBCM ou de bromoforme pendant 90 jours; les doses estimatives s'établissaient à 0,11-0,17, 1,2-1,6, 8,9-14 et 29-55 mg/jour par rat respectivement. Dix animaux de chaque groupe ont été sacrifiés à la fin de l'exposition et les autres l'ont été 90 jours plus tard.

Chez les animaux auxquels on a administré du chloroforme et du BDCM à raison de 2 500 mg/L, le taux de croissance était nul à la fin de la période d'exposition, mais non après la période de récupération de 90 jours. La consommation alimentaire a aussi diminué pendant les périodes d'exposition et de récupération chez les animaux exposés au chloroforme, au DBCM ou au BDCM à raison de 2 500 mg/L, mais elle est revenue à la normale après la période de récupération chez les mâles exposés à 2 500 mg/L de bromoforme. Les numérations lymphocytaires étaient plus faibles à la fin des périodes de récupération chez les sujets des groupes exposés à 500 mg de chloroforme/L, 2 500 mg de DBCM/L ou 2 500 mg de bromoforme/L. On a signalé des changements histologiques légers et réversibles dans les tissus du foie et de la thyroïde des sujets des groupes exposés, chez lesquels le bromoforme s'est révélé le plus toxique pour le foie, suivi, en ordre décroissant, du BDCM, du DBCM et du chloroforme. L'incidence des lésions n'était toutefois pas liée à la dose, mais la fréquence des changements les plus graves a été plus élevée chez les groupes exposés aux doses les plus élevées (signification statistique non indiquée). Comme les effets histologiques étaient légers et réversibles et qu'il n'y avait pas de lien entre les effets hématologiques observés chez les animaux exposés au chloroforme et la dose, on considère que la NOAEL est de 500 mg/L pour tous les THM analysés dans le cadre de la présente étude et que la LOAEL est de 2 500 mg/L.

10.2.2 Chloroforme

Au cours d'une étude de 90 jours portant sur des souris mâles et femelles CD-1 (de 7 à 12 animaux de chacun des deux sexes par groupe) auxquelles on a administré par intubation du chloroforme dans une solution d'eau désionisée et d'Emulphor à raison de 50, 125 ou 250 mg chloroforme/kg p.c. par jour, on a observé une augmentation du poids du foie liée à la dose, ainsi

qu'une baisse de l'activité des microsomes hépatiques chez les mâles exposés à la dose élevée et chez toutes les femelles exposées, sans égard à la dose (Munson et coll., 1982). La durée du sommeil provoqué par l'hexobarbital a augmenté aussi chez les femelles exposées aux doses moyenne ou élevée. La glycémie a augmenté chez les sujets des groupes des deux sexes exposés à la dose élevée et l'immunité humorale a diminué chez les mâles exposés à la dose élevée et chez les femelles exposées aux doses moyenne ou élevée. L'immunité cellulaire a diminué chez les femelles exposées à la dose élevée. Les auteurs de l'étude signalent aussi l'apparition de légers changements histopathologiques dans le rein et le foie des animaux des deux sexes, sans toutefois préciser leur prévalence ni leur gravité, ou s'il existe un lien entre la dose et l'effet. Au cours de cette étude, on a estimé à 50 mg/kg. p.c. la LOAEL chez la souris femelle. Chez le mâle, la LOAEL est de 250 mg/kg. p.c. et la NOAEL, de 125 mg/kg p.c. Comme les taux sériques de transaminase glutamique-pyruvique et de transaminase glutamique-oxaloacétique n'ont pas augmenté chez les sujets des groupes exposés à la dose élevée au cours d'une étude d'une durée de 14 jours portant sur des animaux exposés à des doses semblables, effectuée par les mêmes chercheurs, les auteurs en ont conclu qu'une certaine tolérance à l'hépatotoxicité du chloroforme peut faire son apparition à la suite d'une exposition de longue durée.

On a démontré l'importance du milieu d'administration pour la toxicité du chloroforme au cours d'une étude portant sur des groupes de 80 souris mâles et femelles B6C3F₁ exposées pendant 90 jours à des doses de 60, 130 ou 270 mg/kg p.c. par jour administrées par gavage dans de l'huile de maïs ou dans une suspension d'Emulphor à 2 %. Le poids du corps et des organes, ainsi que des analyses chimiques du sérum et des analyses histopathologiques ont révélé que le chloroforme a eu des effets hépatotoxiques plus prononcés lorsqu'il a été administré dans de l'huile de maïs que lorsqu'il l'a été dans une suspension aqueuse (Bull et coll., 1986).

On a administré à cinq souris mâles B6C3F₁ par groupe de dose des doses de 0, 34, 90, 138 ou 277 mg/kg p.c. de chloroforme, par gavage dans de l'huile de maïs, pendant quatre jours ou trois semaines (cinq jours par semaine). Après quatre jours d'exposition, on a constaté de légers changements dégénératifs des hépatocytes centrolobulaires chez les souris exposées à 34 ou 90 mg/kg p.c. par jour, mais ces effets n'apparaissaient pas à trois semaines. À des doses de 138 et 277 mg/kg p.c. par jour, on a observé une nécrose centrolobulaire à quatre jours, qui s'est aggravée à trois semaines. La prolifération d'hépatocytes a augmenté proportionnellement à la dose à toutes les doses de chloroforme après quatre jours, mais seulement chez les sujets exposés à 277 mg/kg p.c. à trois semaines. On a observé une nécrose des tubules rénaux chez tous les groupes après quatre jours, tandis qu'une exposition pendant trois semaines a produit une néphropathie grave à la dose la plus élevée et une régénération des tubules aux doses plus faibles. L'indice de marquage nucléaire a augmenté dans les tubules proximaux à toutes les doses après quatre jours d'exposition, mais seulement chez les sujets exposés à la dose la plus élevée après trois semaines (Larson et coll., 1994a).

Au cours d'une étude semblable, cinq souris femelles B6C3F₁ par groupe de dose ont reçu, par gavage dans de l'huile de maïs, des doses de 0, 3, 10, 34, 238 ou 477 mg/kg p.c. de chloroforme par jour pendant quatre jours ou trois semaines (cinq jours par semaine). Des changements liés à la dose ont été constatés chez les souris qui ont reçu 238 ou 477 mg/kg p.c. par jour, dont une nécrose hépatique centrolobulaire et un indice de marquage sensiblement élevé. La NOAEL était de 10 mg/kg p.c. par jour dans le cas des changements histopathologiques (cytolétilité et hyperplasie régénérative), et de 34 mg/kg p.c. par jour dans

celui de la prolifération induite des cellules. Au cours de la même étude, 14 souris femelles B6C3F₁ par groupe de dose ont été exposées continuellement à des concentrations de 0, 60, 200, 400, 900 ou 1 800 mg/L de chloroforme dans l'eau potable pendant quatre jours ou trois semaines. L'indice de marquage hépatique n'a pas augmenté après quatre jours ou trois semaines, chez aucun des sujets, et l'on n'a pas observé d'altération microscopique du foie, même si la quantité quotidienne cumulative de chloroforme ingéré par les sujets exposés à une dose élevée a atteint 329 mg/kg p.c. Les auteurs indiquent que les souris auxquelles on a administré le chloroforme dans l'eau potable *ad libitum* ont reçu la dose étalée sur toute la journée et que les concentrations tissulaires de pointe étaient beaucoup moins élevées que lorsque le composé leur était administré sous forme de bol (Larson et coll., 1994b).

Cinq rats femelles F344 par groupe de dose ont reçu, par gavage dans de l'huile de maïs, des doses de 0, 34, 100, 200 ou 400 mg/kg p.c. par jour de chloroforme pendant quatre jours consécutifs ou à raison de cinq jours par semaine pendant trois semaines (Larson et coll., 1995b). On a constaté dans le foie la présence de changements centrolobulaires dégénératifs bénins et des augmentations liées à la dose de la prolifération des hépatocytes à des doses de 100, 200 et 400 mg/kg p.c. par jour. Aux doses de 200 et 400 mg/kg p.c. par jour, on a observé une dégénérescence et une nécrose des tubules proximaux du cortex rénal. On a constaté une prolifération régénérative accrue de cellules épithéliales des tubules proximaux à des doses de 100 mg/kg p.c. par jour ou plus, ainsi que des lésions de la muqueuse olfactive de la région ethmoïde du nez (formation d'os, hypercellularité périostique et réPLICATION cellulaire accrue) à toutes les doses, y compris la plus faible, soit 34 mg/kg p.c. par jour.

Larson et coll. (1995a) ont aussi administré du chloroforme à 12 rats mâles F344 par groupe de dose, par gavage dans de l'huile de maïs (0, 10, 34, 90 ou 180 mg/kg p.c. par jour) ou dans l'eau potable (0, 60, 200, 400, 900 ou 1 800 mg/L) pendant quatre jours ou trois semaines. La dose de 90 ou 180 mg/kg p.c. par jour administrée par gavage pendant quatre jours a produit une dégénérescence variant de légère à moyenne des tubules proximaux du rein et des changements des hépatocytes centrolobulaires qui ont disparu après trois semaines. On a constaté une prolifération accrue des cellules dans le rein seulement à la dose la plus élevée administrée par gavage après quatre jours. L'indice de marquage était élevé dans le foie des sujets exposés à une dose élevée aux deux points dans le temps. Dans le cas de l'administration dans l'eau potable, les rats consommant de l'eau contenant 1 800 mg/L ont été exposés à une concentration de 106 mg/kg p.c. par jour, mais on n'a observé aucune augmentation de la prolifération des cellules du rein ou du foie à cette dose ni à toute autre dose plus faible.

On a étudié la cardiototoxicité du chloroforme chez des rats Wistar mâles exposés pendant quatre semaines à des doses quotidiennes de 37 mg/kg p.c. (0,31 mmole/kg) par gavage dans l'huile d'olive. Le chloroforme a provoqué des effets arythmogéniques, dromotropes et chronotropes négatifs, ainsi qu'un allongement de la période de conduction auriculoventriculaire et une dépression de la contractilité myocardique (Muller et coll., 1997).

Au cours d'une étude de l'exposition par inhalation, Templin et coll. (1996b) ont exposé des souris BDF1 à des vapeurs de chloroforme à des concentrations de 0, 149 ou 446 mg/m³ (0, 30 ou 90 ppm) à raison de six heures par jour durant quatre jours ou deux semaines (5 jours par semaine). On a observé des lésions dégénératives et une prolifération cellulaire de sept à 10 fois plus élevée dans les reins des souris mâles exposées à des doses de 149 ou 446 mg/m³. On a également constaté des dommages hépatiques et une augmentation de l'indice de marquage

hépatique chez les souris mâles exposées à des doses de 149 et 446 mg/m³ et chez les souris femelles exposées à une dose de 446 mg/m³. Les deux doses ont été mortelles chez les sujets exposés pendant deux semaines (mortalité de 40 % et 80 % aux doses de 149 et 446 mg/m³ respectivement).

Au cours d'une étude de 90 jours sur l'inhalation du chloroforme, on a exposé des souris mâles et femelles B6C3F₁ à des concentrations de 0, 1,5, 10, 50, 149 et 446 mg/m³ (0, 0,3, 2, 10, 30 et 90 ppm) pendant six heures par jour, sept jours sur sept. On a constaté des augmentations importantes et soutenues de la prolifération des hépatocytes chez les sujets exposés à 446 mg/m³ à tous les points dans le temps (quatre jours et trois, six et 13 semaines). Chez les souris femelles plus sensibles, la NOAEL s'est établie à cet égard à 50 mg/m³. On a constaté une histopathologie rénale et une hyperplasie régénérative chez les souris mâles exposées à 50, 149 et 446 mg/m³ (Larson et coll., 1996). Au cours d'une autre étude sur l'exposition par inhalation pendant 90 jours, on a exposé des rats F344 à des concentrations de 0, 10, 50, 149, 446 et 1 490 mg/m³ (0, 2, 10, 30, 90 ou 300 ppm) de chloroforme pendant six heures par jour, sept jours sur sept. La concentration de 1 490 mg/m³ s'est révélée extrêmement toxique et les auteurs ont jugé qu'elle ne convenait pas pour des études sur les effets chroniques. Ils ont observé des élévations de la prolifération des cellules de l'épithélium rénal dans les tubules proximaux du cortex à des concentrations de 149 mg/m³ et plus et ont noté des lésions hépatiques et une prolifération accrue à la concentration la plus élevée seulement. On a observé une croissance osseuse accrue dans les cornets ethmoïdaux du nez et une hypercellularité dans la lamina propria à des concentrations de 50 mg/m³ et plus, ainsi que la présence d'une atrophie généralisée des cornets à toutes les concentrations d'exposition après 90 jours (Templin et coll., 1996c).

Jamison et coll. (1996) ont signalé que des structures glandulaires atypiques garnies d'épithélium semblable à l'épithélium intestinal et entourées de tissu conjonctif dense ont fait leur apparition dans le foie de rats F344 exposés à une forte concentration de vapeur de chloroforme (1 490 mg/m³ [300 ppm]) pendant 90 jours. Ces lésions ont semblé émaner d'une population de cellules éloignées des conduits biliaires. Les auteurs ont aussi observé une augmentation reliée à l'exposition de l'immunoréactivité du facteur de croissance transformant alpha (TGF- α) dans les hépatocytes, l'épithélium du canal bilaire, les canalicules biliaires et les cellules ovales, et une augmentation de l'immunoréactivité du facteur de croissance transformant beta (TGF- β) dans les hépatocytes, l'épithélium du canal bilaire et des conduits ressemblant à des cryptes intestinales. Les lésions étaient toujours conjuguées à une importante nécrose des hépatocytes, une prolifération des cellules régénératives et une élévation de l'expression ou de l'absorption du facteur de croissance.

Palmer et coll. (1979) ont exposé 10 rats SPF Sprague-Dawley mâles et 10 femelles à du chloroforme par gavage intragastrique (dans de la pâte dentifrice) tous les jours pendant 13 semaines, à des concentrations de 0, 15, 30, 150 ou 410 mg/kg p.c. par jour. À une dose de 150 mg/kg p.c. par jour, on a constaté un « effet distinct sur le poids relatif du foie et des reins » (dont l'importance n'est pas précisée). À la dose la plus élevée, on a constaté une élévation du poids du foie, un changement des tissus adipeux et une nécrose, une atrophie des gonades chez les deux sexes et une prolifération cellulaire accrue dans la moelle osseuse.

10.2.3 *Bromodichlorométhane*

Thornton-Manning et coll. (1994) ont administré par gavage en solution aqueuse, pendant cinq jours consécutifs, des doses quotidiennes de BDCM à des rats femelles F344 et à des souris femelles C57BL/6J et constaté que le BDCM était à la fois hépatotoxique et néphrotoxique pour les rats femelles (150-300 mg/kg p.c. par jour), mais hépatotoxique seulement pour les souris femelles (75-150 mg/kg p.c. par jour). Munson et coll. (1982) ont administré du BDCM (50, 125 ou 250 mg/kg p.c. par jour) par gavage en solution aqueuse à des souris mâles et femelles CD-1 pendant 14 jours et signalé des signes de toxicité hépatique et rénale, ainsi que des effets sur le système immunitaire humoral (baisse à la fois des cellules génératrices d'anticorps et des titres en hémagglutinants). Au cours d'une étude ultérieure, French et coll. (1999) n'ont constaté aucun effet du BDCM sur la fonction immunitaire. Vu l'importance de l'élévation des concentrations d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase au cours de cette étude, on a trouvé que le BDCM était plus hépatotoxique que le chloroforme, le DBCM et le bromoforme.

On a administré à des rats 344/N et des souris B6C3F₁ du BDCM par gavage dans de l'huile de maïs à raison de cinq jours par semaine pendant 13 semaines. Les rats (10 par sexe par dose) ont reçu 0,19, 38, 75, 150 ou 300 mg/kg p.c. par jour. Les souris mâles (10 par dose) ont reçu 0, 6,25, 12,5, 50 ou 100 mg/kg p.c. par jour et les souris femelles, 0, 25, 50, 100, 200 ou 400 mg/kg p.c. par jour. Parmi les rats mâles et femelles qui ont reçu la dose la plus élevée, 50 % et 20 % respectivement sont morts avant la fin de l'étude. Aucune des souris n'est morte. Le poids corporel a diminué considérablement chez les rats mâles et les rats femelles exposés à 150 ou 300 mg/kg p.c. de BDCM par jour. On a observé une dégénérescence centrolobulaire du foie lorsque la dose a atteint 300 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles et les rats femelles, et 200 et 400 mg/kg p.c. par jour chez les souris femelles. Les chercheurs ont observé une dégénérescence et une nécrose du rein à 300 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles et à 100 mg/kg p.c. par jour chez les souris mâles. Les NOAEL chez les rats étaient de 75 et 150 mg/kg p.c. par jour dans le cas de la réduction du poids corporel et des lésions hépatiques et rénales respectivement. Dans le cas des lésions rénales chez les souris, la NOAEL a été de 50 mg/kg p.c. par jour (NTP, 1987).

10.2.4 *Dibromochlorométhane*

On a signalé une cardiotoxicité causée par le DBCM chez des rats Wistar mâles après une exposition de courte durée (administration d'une dose quotidienne de 0,4 mmole/kg p.c. pendant quatre semaines). On a observé des effets arythmogènes, dromotropes et chronotropes négatifs, ainsi qu'un allongement des périodes de conduction auriculoventriculaire. On a aussi signalé des effets inhibiteurs du DBCM sur la dynamique des ions calciques dans des myocytes cardiaques isolés (PISC, 2000).

Des rats F344/N et des souris B6C3F₁ (10 par sexe par dose) ont été exposés par gavage dans de l'huile de maïs à des concentrations de 0, 15, 30, 60, 125 ou 250 mg/kg p.c. par jour de DBCM, à raison de cinq jours par semaine pendant 13 semaines. Les rats exposés à 250 mg/kg p.c. ont perdu du poids. On a observé chez les rats mâles une augmentation liée à la dose de la vacuolisation hépatique. Compte tenu de cet effet sur le foie, la NOAEL a été fixée à 30 mg/kg p.c. par jour chez les rats. On a observé une néphrotoxicité et une hépatotoxicité chez les rats mâles et les rats femelles et chez les souris mâles exposés à 250 mg/kg p.c. par jour. Les taux de survie des animaux exposés et des témoins correspondants étaient comparables, sauf chez les

rats exposés à de fortes doses. Les signes cliniques qui se sont manifestés chez les animaux exposés et les témoins étaient comparables. Compte tenu des lésions rénales et hépatiques, on a fixé une NOAEL de 125 mg/kg p.c. par jour chez les souris (NTP, 1985).

Au cours d'une étude, on a administré à des rats Sprague-Dawley des doses de 0, 50, 100 ou 200 mg/kg p.c. par jour, par gavage dans de l'huile de maïs, pendant 90 jours. Le gain de poids corporel a diminué considérablement chez les sujets exposés à de fortes doses pour tomber à moins de 50 % et 70 % de celui des témoins chez les mâles et les femelles respectivement. On a observé notamment, comme dommages au foie, une élévation de lalanine aminotransférase chez les mâles exposés à des doses moyennes et élevées, une lipidose centrolobulaire (vacuolisation) chez les mâles exposés à toutes les doses et chez les femelles exposées à des doses élevées, et une nécrose hépatique centrolobulaire chez les mâles et les femelles exposés à une forte dose. Le DBCM a provoqué une dégénérescence des cellules des tubules proximaux du rein chez tous les rats exposés à une dose élevée, mais à un degré moindre chez les mâles exposés à 100 mg/kg p.c. par jour et chez les femelles exposées à 50 et 100 mg/kg p.c. par jour (Daniel et coll., 1990).

10.2.5 Bromoforme

De jeunes rats adultes (10 par sexe par dose) ont été exposés à des doses de 0, 12, 25, 50, 100 ou 200 mg/kg p.c. par jour de bromoforme, administré par gavage dans de l'huile de maïs, à raison de cinq jours par semaine pendant 13 semaines. Les souris mâles et femelles ont reçu des doses de 0, 25, 50, 100, 200 ou 400 mg/kg p.c. par jour. L'exposition n'a pas eu d'effet sur la croissance, sauf chez les souris mâles exposées à la dose la plus élevée, chez lesquelles elle a légèrement diminué. On a constaté une vacuolisation hépatocellulaire variant de « minime à moyenne » dans quelques cellules chez les souris mâles exposées aux deux doses les plus élevées. On a constaté aussi, chez les rats mâles, une augmentation reliée à la dose de la vacuolisation hépatocellulaire qui est devenue statistiquement significative à une dose de 50 mg/kg p.c. par jour. Dans le cas de la vacuolisation hépatocellulaire, les NOAEL étaient de 25 et 100 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles et les souris mâles respectivement (NTP, 1989).

10.3 Génotoxicité

10.3.1 Trihalométhanes

Les quatre THM ont provoqué des échanges de chromatides sœurs (ECS) dans des lymphocytes humains *in vitro* (bromoform > DBCM > BDCM > chloroforme) et dans des cellules de la moelle osseuse de souris *in vivo* (Morimoto et Koizumi, 1983).

Contrairement aux résultats essentiellement non génotoxiques et non mutagènes produits par le chloroforme, le poids de la preuve indique que les THM bromés sont mutagènes et génotoxiques. Pagram et coll. (1997) ont démontré que la conjugaison GSTT1-1 intervenait dans la voie métabolique mutagène des THM bromés et que les effets mutagènes n'étaient pas aussi courants dans le cas du chloroforme que dans celui des THM bromés. La capacité du conjugué GSTT1-1 d'avoir un effet sur la mutagénicité de divers THM bromés et de produire presque exclusivement des transitions GC→AT indique qu'il est probable que ces THM soient activés par des voies semblables (DeMarini et coll., 1997).

10.3.2 Chloroforme

Le poids actuel de la preuve indique que le chloroforme n'est que légèrement mutagène et qu'il est peu probable qu'il soit génotoxique. Varma et coll. (1988) ont signalé que le chloroforme était mutagène pour *Salmonella typhimurium* sans activation métabolique, mais qu'au cours du même test, un mélange de chloroforme (85 %) et de bromoforme (15 %) ne l'était pas, qu'il y ait ou non activation métabolique. LeCurieux et coll. (1995) et Roldan-Arjona et Pueyo (1993) ont utilisé plusieurs souches au cours d'un dosage de *S. typhimurium* pour déterminer que le chloroforme n'était pas mutagène, qu'il y ait ou non activation métabolique. Shelby et Witt (1995) ont signalé que le chloroforme était génotoxique au cours d'un test du micronoyau de souris B6C3F₁ et qu'il ne l'était pas à la suite d'un dosage d'aberration chromosomique *in vivo*. Pegram et coll. (1997) ont signalé que le chloroforme était mutagène pour *S. typhimurium* TA1535, mais pas autant que les THM bromés. De nombreux dosages de synthèse non programmée d'ADN (SNPA) et tests de réparation, du micronoyau, d'aberration chromosomique et d'ECS ont indiqué que le chloroforme n'était pas génotoxique (GlobalTox, 2002).

10.3.3 Bromodichlorométhane

Même si le BDCM a produit des résultats mixtes au cours de dosages bactériens visant à déterminer la génotoxicité, les tests fondés sur des systèmes fermés afin de contrer le problème posé par la volatilité du composé ont eu tendance à donner des résultats positifs (CIRC, 1991, 1999; Pegram et coll., 1997). LeCurieux et coll. (1995) ont constaté qu'à la suite d'un dosage Ames, le BDCM donnait des résultats négatifs, qu'il y ait ou non activation métabolique. Le BDCM a produit des résultats positifs à la suite de plusieurs dosages indépendants d'aberration chromosomique avec et sans activation métabolique, mais des résultats négatifs à la suite d'un dosage SNPA et du test du micronoyau de souris. Fujie et coll. (1993) ont signalé que le BDCM provoquait des ECS. Pegram et coll. (1997) ont en outre démontré que le conjugué GSTT1-1 intervenait dans une voie métabolique mutagène dans le cas des THM bromés.

10.3.4 Dibromochlorométhane

Le DBCM donne surtout des résultats positifs à la suite d'analyses de génotoxicité au cours desquelles on emploie des systèmes fermés pour contrer le problème posé par la volatilité (CIRC, 1991, 1999; Pegram et coll., 1997). Le DBCM a surtout produit des résultats positifs dans les systèmes de dosage eucaryotes (Loveday et coll., 1990; CIRC, 1991, 1999; McGregor et coll., 1991; Fujie et coll., 1993), même si les résultats sont moins uniformes entre les différents dosages selon que l'on tienne compte ou non d'un système métabolique exogène (OMS, 2005). Le DBCM a donné un résultat positif au test Ames effectué sur la souche TA100 de *S. typhimurium* sans activation (Simmon et coll., 1977; Ishidate et coll., 1982) mais négatif sur les souches TA98, TA1535 et TA1537, qu'il y ait ou non activation (Borzelleca et Carchman, 1982). Le dosage a donné des résultats positifs pour l'aberration chromosomique dans les cellules d'ovaires d'hamster chinois avec activation (Ishidate et coll., 1982) et pour les ECS dans les lymphocytes humains et les cellules de moelle osseuse de souris *in vivo* (Morimoto et Koizumi, 1983), et des résultats négatifs au test du micronoyau (Ishidate et coll., 1982) et au dosage SNPA dans le foie de rats (PISC, 2000).

10.3.5 Bromoforme

Des données indiquent que le bromoforme peut être faiblement mutagène (GlobalTox, 2002). Comme les autres THM bromés, le bromoforme donne principalement des résultats positifs au dosage bactérien de mutagénicité effectué dans des systèmes fermés (Zeiger, 1990; CIRC, 1991, 1999). Le bromoforme a donné un résultat positif au test Ames effectué sur la souche TA100 de *S. typhimurium* sans activation (Simmon et coll., 1977; Ishidate et coll., 1982), positif avec et sans activation sur la souche TA98, et négatif ou équivoque dans le cas des souches TA1535 et TA1937, qu'il y ait ou non activation (NTP, 1989).

Le bromoforme a produit une augmentation des ECS et des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse de souris et de rats (Morimoto et Koizumi, 1983; Fujie et coll., 1990). Il a produit des résultats négatifs dans la moelle osseuse de souris (Hayashi et coll., 1988), au test SNPA effectué sur le foie de rat (Pereira et coll., 1982; Stocker et coll., 1997) et au test de létalité dominante (Ishidate et coll., 1982). Au cours d'études réalisées par le National Toxicology Program (NTP, 1989), le bromoforme a produit des résultats positifs pour les micronoyaux et les ESC, mais négatifs pour les aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de souris. Potter et coll. (1996) ont constaté que le bromoforme ne provoquait pas de rupture des brins d'ADN dans les reins de rats mâles F344 exposés à sept doses quotidiennes de 1,5 mmole/kg p.c. Comme dans le cas des dosages bactériens, le bromoforme a semblé plus puissant que les autres THM bromés (Morimoto et Koizumi, 1983; Banerji et Fernandes, 1996).

10.4 Toxicité chronique/cancérogénérité

10.4.1 Chloroforme

Des biodosages détaillés ont révélé que le chloroforme était cancérogène dans deux espèces animales. Au cours d'une étude antérieure effectuée par le National Cancer Institute (NCI), on a administré du chloroforme par gavage dans de l'huile de maïs à des groupes de 50 mâles et 50 femelles de rats Osborne-Mendel et de souris B6C3F₁. Les rats mâles ont reçu des doses de 0, 90 ou 180 mg/kg p.c. cinq fois par semaine pendant 78 semaines. Les rats femelles ont reçu des doses de 0, 125 ou 250 mg/kg p.c. cinq fois par semaine au cours des 22 premières semaines, et ensuite les mêmes doses que les mâles pendant les semaines suivantes. Pendant les 18 premières semaines, on a administré des doses de 0, 100 ou 200 mg/kg p.c. aux souris mâles et de 0, 200 ou 400 mg/kg p.c. aux souris femelles. Pendant le reste de la période d'exposition, on a administré des doses de 0, 150 et 300 mg/kg p.c. aux souris mâles et de 0, 250 et 500 mg/kg p.c. aux souris femelles (NCI, 1976a).

Chez les rats mâles, on a observé une augmentation reliée à la dose et statistiquement significative de l'incidence des cancers du rein (0/99, 4/50 et 12/50 respectivement chez les témoins et chez les sujets exposés à de faibles doses et à des doses élevées). On n'a pas observé ces tumeurs chez les rats femelles, même si l'on a noté chez elles une augmentation non significative du nombre de tumeurs de la thyroïde (adénocarcinomes et carcinomes).

On a observé des augmentations très significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris des deux sexes (mâles : 1/18, 18/50, 44/45; femelles : 0/20, 36/45, 39/41 respectivement chez les souris témoins, les souris exposées à de faibles doses et celles exposées à de fortes doses). On a aussi observé une hyperplasie nodulaire chez les mâles exposés à la faible dose. Il faut toutefois signaler que la perte de poids chez les animaux exposés a dépassé 10 %.

À la suite d'un nouvel examen d'échantillons de tissus prélevés au cours du dosage biologique de cancérogenèse effectué par le NCI, Reuber (1979) a aussi signalé une incidence accrue de plusieurs types de tumeurs bénignes et de tumeurs malignes du foie chez les rats femelles et de lymphomes malins chez les souris des deux sexes.

Au cours d'une étude plus récente et de plus grande envergure, on a administré des doses de 0, 200, 400, 900 ou 1 800 mg/L de chloroforme dans de l'eau potable (milieu plus approprié que celui qui a servi dans le biodosage du NCI décrit ci-dessus) pendant 104 semaines à des rats Osborne-Mendel (de 50 à 330 animaux par groupe) et à des souris femelles B6C3F₁ (de 50 à 430 animaux par groupe). Les doses moyennes pondérées en fonction du temps et fondées sur le poids corporel de l'animal ont varié de 19 à 160 mg/kg p.c. par jour chez le rat et de 34 à 263 mg/kg p.c. par jour chez la souris (Jorgenson et coll., 1985). Afin d'augmenter la sensibilité nécessaire pour détecter de faibles taux de réaction, les groupes exposés à de faibles doses étaient plus nombreux. Il y avait deux groupes témoins ($n = 330$ et $n = 50$), dont un ($n = 50$) était apparié au groupe exposé à la dose élevée pour ce qui est de l'apport en eau.

Chez le rat, on a observé des diminutions liées à la dose de la consommation d'eau et du gain de poids qui ont persisté dans le cas des deux groupes exposés à la dose la plus élevée. La survie a augmenté en fonction de la dose, probablement en raison de la maigreur relative des animaux exposés à la dose la plus élevée (p. ex., après 104 semaines, il ne restait que 12 % des rats témoins comparativement à 66 % des rats exposés à la dose élevée, ce qui est courant dans de telles études). On a aussi observé une augmentation liée à la dose de l'incidence des tumeurs rénales qui concorde avec les résultats du dosage biologique du NCI décrit ci-dessus. L'incidence d'adénomes et d'adénocarcinomes combinés des cellules des tubules rénaux était légèrement inférieure aux valeurs du NCI, et s'établissait à 1/50, 4/313, 4/148, 3/48 et 7/50 respectivement pour le groupe témoin apparié et les autres groupes selon l'ordre croissant de dose. Même si les autres lésions néoplasiques, y compris les neurofibromes, les leucémies, les lymphomes et les tumeurs du système circulatoire, ont augmenté chez le rat, on n'a pas considéré qu'elles étaient liées à l'exposition parce que la relation dose-réponse n'était pas claire ou statistiquement significative, ou parce que ces tumeurs semblaient attribuables au fait que les animaux exposés au chloroforme avaient survécu plus longtemps.

En ce qui concerne les changements histopathologiques non néoplasiques du rein, les auteurs de l'étude ont noté seulement que l'incidence de néphropathies non tumorales était élevée chez tous les animaux, sans égard au traitement. C'est pourquoi il est impossible d'établir un lien entre les néphropathies tumorales et d'autres types de lésions tissulaires chez un animal en particulier ou dans un groupe. L'incidence de la néphropathie a atteint 91 % dans le groupe témoin, 90 % dans le groupe témoin apparié et 95 %, 95 %, 100 %, et 92 % respectivement dans les autres groupes, par ordre croissant de dose. On a soumis récemment des tissus rénaux prélevés au cours de cette étude (Jorgenson et coll., 1985) à une réévaluation microscopique pour y rechercher des signes de cytotoxicité et de régénération. On a observé des lésions toxiques des cellules épithéliales des tubules proximaux chez tous les mâles exposés à une dose élevée (1 800 mg/L, dose à laquelle on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs) à tous les points dans le temps et chez environ la moitié des animaux qui ont reçu la deuxième dose en importance (900 mg/L) pendant 18 ou 24 mois. Aucun des sujets des autres groupes exposés ou des groupes témoins ne présentait ces changements caractéristiques. Même si l'on n'a pu procéder à une évaluation systématique à cause de la

dégénération des lames et de fréquents changements autolytiques, les auteurs ont confirmé que ces changements se manifestaient aussi chez les mâles de la même souche au cours du biodosage réalisé en 1976 par le NCI et pendant lequel les sujets ont été gavés à l'huile de maïs (Hard et Wolf, 1999).'

Chez la souris, la consommation d'eau potable a diminué considérablement, ce qui a entraîné la mort d'environ 25 % des animaux des groupes exposés aux deux doses les plus élevées et de 6 % de ceux du groupe exposé à la dose immédiatement inférieure au cours de la première semaine. Par la suite, la survie n'a pas varié de façon significative entre les groupes. Contrairement au biodosage du NCI décrit ci-dessus, au cours duquel on a observé des tumeurs hépatiques chez les souris des deux sexes, on n'a pu établir de lien entre l'exposition et l'augmentation de l'incidence de tumeurs de tous types chez les souris femelles. Jorgenson et coll. (1985) ont indiqué que les tumeurs hépatiques observées chez la souris au cours des études du NCI ont pu être attribuables à l'interaction entre le chloroforme et l'huile de maïs utilisée comme milieu.

Différentes études au cours desquelles on a exposé quatre souches de souris (C57Bl, CBA, CF/1 et ICI) à du chloroforme administré dans de la pâte dentifrice (0, 17 ou 60 mg/kg p.c. par jour - souris ICI mâles et femelles), ou dans de la pâte dentifrice ou de l'huile d'arachide (0 ou 60 mg/kg p.c. par jour chez les souris mâles des quatre souches) pendant 80 semaines n'ont révélé aucun lien entre l'exposition et l'incidence de tumeurs de tous types chez les mâles de trois des quatre souches (souris C57Bl, CBA et CF/1). On a toutefois noté une incidence accrue de tumeurs épithéliales du rein à la dose de 60 mg/kg p.c. par jour chez les souris ICI mâles. L'écart était plus marqué lorsqu'on a administré le chloroforme dans de l'huile d'arachide plutôt que dans de la pâte dentifrice (Roe et coll., 1979).

Plusieurs autres études portent sur la cancérogénicité possible du chloroforme. On n'a constaté aucune augmentation de l'incidence de tumeurs chez des souris B6C3F₁ mâles (35 animaux par groupe) qui ont consommé du chloroforme dans de l'eau potable (0, 600 ou 1 800 mg/L) pendant des périodes pouvant atteindre 52 semaines (Klaunig et coll., 1986). Ces résultats peuvent toutefois s'expliquer par la brièveté de la période d'observation ou par l'effectif limité des groupes. L'étude a porté aussi sur la capacité du chloroforme à favoriser le développement de tumeurs induites par des initiateurs connus. Des souris de la même souche (35 animaux par groupe) ont consommé de l'eau potable contenant 10 mg/L de diéthylnitrosamine (DENA) pendant quatre semaines, puis 600 ou 1 800 mg/L de chloroforme pendant une période maximale de 52 semaines. Il y avait deux groupes témoins : après le traitement à la DENA, les sujets du groupe témoin positif ont ingéré de l'eau potable contenant du phénobarbital (500 mg/L), tandis que ceux du groupe témoin pour le milieu n'ont consommé que de l'eau potable non traitée. Une exposition au phénobarbital après le traitement à la DENA a favorisé l'apparition de tumeurs au foie, ce qui n'a pas été le cas d'une exposition au chloroforme. Par ailleurs, Deml et Oesterle (1985) ont constaté que l'administration de chloroforme dans de l'huile de maïs à des rats Sprague-Dawley (100, 200 et 400 mg/kg p.c. deux fois par semaine pendant 11 semaines, une semaine après l'administration d'une dose unique de 8 mg de DENA) favorisait l'apparition de foyers de tumeurs préneoplastiques au foie déclenchés par la DENA.

Au cours d'une étude visant à évaluer l'innocuité du chloroforme dans la pâte dentifrice, on a administré à des chiens beagle (huit par sexe par dose) du chloroforme dans une base de

pâte dentifrice contenue dans des gélules en gélatine, six jours par semaine pendant sept ans et demi, à des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg p.c. par jour (Heywood et coll., 1979). Après six semaines d'exposition, on a constaté des augmentations importantes des concentrations sériques de glutamate-pyruvate transaminase chez les chiens exposés à la dose élevée. À l'autre extrémité, soit chez les sujets qui ont reçu la dose faible, on a observé des augmentations importantes à 34 semaines et par la suite. On n'a pas observé d'effets semblables chez les sujets du groupe témoin (16 chiens de chaque sexe) ou du groupe témoin non exposé (huit chiens de chaque sexe). Des « kystes graisseux » caractérisés par des agglutinations d'hépatocytes vacuolisés et une fibrose hépatique minime ont fait leur apparition chez des animaux de chaque groupe (y compris les témoins). Ces résultats ont été plus fréquents et d'une ampleur plus importante chez les animaux des deux sexes auxquels on a administré l'une ou l'autre des deux doses de chloroforme que chez les animaux témoins. La LOAEL s'est établie à 15 mg/kg p.c. par jour au cours de cette étude.

10.4.2 Mécanisme de la cancérogénicité du chloroforme

Depuis la rédaction de la recommandation antérieure sur l'eau potable au Canada qui portait sur les THM totaux (fondée sur le chloroforme), on a déployé des efforts importants pour caractériser le mécanisme de la cancérogénicité et comprendre le caractère variable des effets de différentes voies et de différents milieux d'exposition. Le poids actuel de la preuve indique que le chloroforme se situe au seuil de la cancérogénicité pour les rongeurs. Des preuves solides indiquent qu'un mécanisme d'action non génotoxique secondaire à la cytotoxicité et à la prolifération cellulaire intervient dans l'activité cancérogène du chloroforme chez le rat et chez la souris, et que la tumorigénicité du chloroforme dépend de la vitesse d'administration à l'organe cible, ce qui indique que les mécanismes de détoxication doivent être saturés avant que le chloroforme atteigne son plein potentiel cancérogène (GlobalTox, 2002). Le poids des preuves disponibles indique aussi que la capacité du chloroforme de provoquer des mutations génétiques ou de causer d'autres types de dommages directs à l'ADN est faible ou inexistante (PISC, 2000).

Le PISC (2000) a résumé ainsi la tendance de la cancérogénicité provoquée par le chloroforme au cours des biodosages réalisés jusque-là sur des rongeurs : tumeurs du foie provoquées par le chloroforme chez des souris B6C3F₁ (mâles et femelles) gavées à l'huile de maïs à des doses variant de 138 à 477 mg/kg p.c. par jour (NCI, 1976a,b). Toutefois, lorsqu'on a administré des doses semblables dans l'eau potable à la même souche, les tumeurs du foie n'ont pas augmenté (Jorgenson et coll., 1985). On observe donc la formation de tumeurs du foie seulement chez les souris qui ont été exposées par gavage dans de l'huile de maïs. Cette observation concorde avec celle qui découle de dosages d'initiation ou de promotion au cours desquels le chloroforme a favorisé l'apparition de tumeurs du foie, surtout lorsqu'il est administré par gavage dans de l'huile de maïs.

Le chloroforme provoque aussi des tumeurs du rein, mais à des taux moindres que ceux des tumeurs du foie chez la souris. Le chloroforme a provoqué des tumeurs du rein chez des rats mâles Osborne-Mendel exposés à des doses de 90 à 200 mg/kg p.c. par jour administrées par gavage dans de l'huile de maïs (NCI, 1976a,b). Les résultats ont toutefois été semblables dans cette souche lorsqu'on a administré le produit chimique dans l'eau potable, ce qui indique que la réponse ne dépend pas entièrement du milieu utilisé (Jorgenson et coll., 1985). Il convient toutefois de signaler qu'aux doses plus élevées utilisées au cours de l'étude, on a constaté une

baisse importante du poids corporel. Au cours d'une étude antérieure d'envergure plus limitée, les tumeurs du rein ont augmenté chez les souris ICI, mais non chez les souris CBA, C57BL ou CF1 auxquelles on a administré du chloroforme par gavage dans de la pâte dentifrice (Roe et coll., 1979). Même si on l'a observée à la fois chez des rats et des souris (mâles), la réponse tumorigène dans le rein est donc spécifique de la souche.

Pour étudier le rôle possible des effets prolifératifs répliquatifs dans la cancérogénicité du chloroforme, on a réalisé un vaste éventail d'études au cours desquelles on a analysé des effets prolifératifs répliquatifs sur des souches semblables de rats et de souris exposés, plus brièvement toutefois, à des doses ou des concentrations de chloroforme semblables à celles utilisées au cours des principaux biodosages de la cancérogénicité (Larson et coll., 1993, 1994a,b,c, 1995a,b, 1996; Lipsky et coll., 1993; Pereira, 1994; Templin et coll., 1996a,b,c). La plupart de ces études ont consisté à évaluer les changements histopathologiques et la prolifération cellulaire dans le rein et le foie, déterminés dans ce dernier cas comme indice de marquage BrdU dans des coupes histologiques de tissus. Les résultats des études disponibles indiquent aussi que la réponse proliférative est moins importante lorsque l'exposition n'est pas continue (p. ex., inhalation pendant cinq jours sur sept au lieu de sept sur sept) (Larson et coll., 1996; Templin et coll., 1996c) et revient au niveau de référence à la suite d'une période de récupération.

Des études réalisées principalement sur les rats F344 montrent que les données disponibles correspondent à un mode d'action cancérogène dans le rein fondé sur la régénération des cellules des tubules. Les études réalisées sur cette souche indiquent que le chloroforme endommage le rein et y augmente la réplication cellulaire à des doses semblables à celles qui provoquent l'apparition de tumeurs chez des rats Osborne-Mendel exposés par gavage dans de l'huile de maïs pendant des périodes pouvant atteindre trois semaines (Larson et coll., 1995a,b). On n'a toutefois pas constaté de relation dose-réponse claire concernant les dommages au rein ou la prolifération chez les rats F344 exposés à des concentrations dans l'eau potable semblables à celles qui ont provoqué des tumeurs chez les rats Osborne-Mendel au cours du biodosage de la cancérogenèse réalisé par Jorgensen et coll. (1985) (Larson et coll., 1995b). Au cours d'une seule étude pendant laquelle on a comparé la réponse proliférative chez des rats F344 et des rats Osborne-Mendel deux jours après l'administration de chloroforme par gavage unique, on a conclu que ces souches étaient à peu près aussi vulnérables l'une que l'autre aux lésions rénales provoquées par le chloroforme, bien qu'on ait observé une augmentation statistiquement significative de l'indice de marquage à une dose beaucoup plus faible chez le rat Osborne-Mendel (10 mg/kg p.c.) que chez le rat F344 (90 mg/kg p.c.). Cette dernière constatation a peut-être été fonction de la faible valeur observée chez les témoins dans le cas des rats Osborne-Mendel.

Les données sur la réponse proliférative des sujets de la souche chez lesquels on a observé des tumeurs rénales (rats Osborne-Mendel) sont limitées à l'examen à deux jours suivis d'une seule administration par gavage dans de l'huile de maïs (Templin et coll., 1996b). On n'a pas trouvé d'études comportant une analyse de la réponse proliférative chez des rats Osborne-Mendel à la suite d'une administration dans l'eau potable. Même si les résultats de cette étude n'excluent pas un mode d'action consistant en l'induction de tumeurs fondées sur la régénération des cellules des tubules, ils ne suffisent pas pour caractériser quantitativement la relation dose-réponse qui permettrait d'établir un point final intermédiaire pour la cancérogénicité (PISC, 2000).

Environnement Canada et Santé Canada (2001) ont aussi examiné le poids de la preuve dans le cas du mécanisme de la cancérogénicité du chloroforme. Selon ce rapport, les résultats de nouvelles analyses des tissus rénaux utilisés à l'origine (Hard et Wolf, 1999; Hard et coll., 2000) provenant à la fois du biodosage de l'eau potable (Jorgenson et coll., 1985) et de l'étude sur le gavage (NCI, 1976a) ont été critiques dans le cas des rats Osborne-Mendel. Ces résultats appuient solidement la thèse concernant le mode d'induction de ces tumeurs et selon laquelle des dommages soutenus des cellules des tubules proximaux constituent une lésion précurseur obligatoire des tumeurs provoquées par le chloroforme.

Lorsque l'on compare les différentes études de courte durée effectuées sur des rats et des souris exposés de la même façon au chloroforme, on remarque que les conditions expérimentales utilisées dans les études qui ont entraîné une cytotoxicité et une prolifération cellulaire ont provoqué l'apparition de tumeurs au cours des biodosages du cancer. L'inverse n'est toutefois pas toujours vrai.

Le mode hypothétique de cancérogenèse dans le cas du chloroforme correspond à la masse croissante de preuves qui appuient la plausibilité biologique selon laquelle une prolifération prolongée de cellules régénératives peut constituer un mécanisme de cause à effet dans la cancérogénicité d'une substance chimique. La question a été abordée dans de nombreux articles, y compris par les auteurs suivants : Ames et Gold (1990, 1996), Cohen et Ellwein (1990, 1991, 1996), Preston-Martin et coll. (1990), Ames et coll. (1993), Tomatis (1993), Cohen (1995), Cunningham et Matthews (1995), Butterworth (1996), Farber (1996) et Stemmermann et coll. (1996).

En résumé, le chloroforme a provoqué des tumeurs du foie chez la souris et des tumeurs du rein chez la souris et le rat. Le poids de la preuve concernant la génotoxicité, la spécificité selon le sexe et la souche, ainsi que la concordance entre la cytotoxicité, la prolifération régénérative et les tumeurs concorde avec l'hypothèse selon laquelle une cytotoxicité conjuguée à une période de prolifération cellulaire soutenue représente probablement un mécanisme tumorigène secondaire à la suite d'une exposition au chloroforme. Cette affirmation est conforme à une relation dose-réponse non linéaire dans le cas de l'induction de tumeurs. Cette cytotoxicité est reliée principalement aux taux d'oxydation du chloroforme en intermédiaires réactifs, principalement le phosgène et l'acide chlorhydrique. Le poids de la preuve à l'égard de ce mode d'action est le plus solide dans le cas des tumeurs du foie et du rein chez la souris et plus limité dans celui des tumeurs du rein chez le rat (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

Il y a peu de données probantes à l'appui d'autres mécanismes de la cancérogénicité, particulièrement à de faibles doses où l'on ne s'attend pas à une cytotoxicité ni à une prolifération cellulaire. La toxicité du chloroforme est clairement plus marquée chez les rongeurs lorsque l'administration se fait dans de l'huile de maïs plutôt que dans l'eau potable, ce qui appuie l'hypothèse selon laquelle la tumorigénicité du chloroforme dépend du taux d'administration aux tissus cibles et indique aussi que les mécanismes de détoxication doivent être saturés avant que le chloroforme réalise tout son potentiel cancérogène (GlobalTox, 2002).

10.4.3 *Bromodichlorométhane*

Au cours d'un biodosage de la cancérogénicité du BDCM, on a administré le composé par gavage dans de l'huile de maïs, cinq jours par semaine pendant 102 semaines, à des groupes de 50 mâles et de 50 femelles de rats F344/N et de souris B6C3F₁. Les rats ont reçu des doses de 0, 50 ou 100 mg/kg p.c. par jour, les souris mâles, des doses de 0, 25 ou 50 mg/kg p.c. par jour, et les souris femelles, des doses de 0, 75 ou 150 mg/kg p.c. par jour (NTP, 1987).

Chez les rats, on a observé une certaine diminution du gain de poids dans les groupes des deux sexes exposés à la dose élevée (sans préciser la signification statistique), une incidence accrue de cytomégalie des cellules épithéliales des tubules rénaux chez les mâles (aux deux doses), une néphrose chez les femelles exposées à la dose élevée et des changements hépatiques comprenant la nécrose, des changements des cellules claires et du cytoplasme éosinophile, des changements cellulaires focaux et la stéatose chez les rats des deux sexes, mais surtout chez les femelles exposées à la dose élevée. Les données démontrent clairement la cancérogénicité chez les rats mâles et femelles et des augmentations de l'incidence d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux (incidence combinée pour les rats des groupes témoins, exposés à la dose faible ou à la dose élevée, soit 0/50, 1/50 et 13/50 pour les mâles et 0/50, 1/50 et 15/50 pour les femelles), ainsi que de tumeurs rares (polypes adénomateux et adénocarcinomes) du gros intestin (incidence combinée de 0/50, 13/50 et 45/50 pour les mâles et de 0/46, 0/50 et 12/47 pour les femelles). On a aussi observé une incidence accrue de néoplasmes cutanés seulement chez les rats mâles exposés à la dose faible, mais on a jugé que l'augmentation n'était pas reliée aux composés. Les néoplasmes du rein observés chez le rat au cours de ce biodosage diffèrent de ceux que l'on a observés au cours de l'étude d'autres composés comme le 1,4-dichlorobenzène : les tumeurs étaient alors apparues principalement chez les mâles et s'étaient accompagnées d'une néphropathie grave et d'une incidence accrue de calcification et de dégénérescence hyaline associées à la réabsorption de l'alpha-2-microglobuline (Charbonneau et coll., 1989).

Le gain de poids corporel a diminué chez les souris femelles et leur survie était considérablement inférieure à celle des témoins, en partie à cause d'abcès aux ovaires qu'on ne croit pas reliés à l'exposition. L'incidence de la cytomégalie rénale et de la stéatose hépatique chez la souris mâle a augmenté. On a aussi observé des changements pathologiques de la glande thyroïde et des testicules, sans toutefois les juger liés à l'exposition. L'incidence accrue d'adénomes et d'adénocarcinomes (combinés) du rein chez le mâle (incidence combinée de 1/49, 2/50 et 9/50 respectivement pour les souris témoins, les souris exposées à la dose faible et celles exposées à la dose élevée) et d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires (combinés) chez la souris femelle (incidence de 3/50, 18/48 et 29/50 respectivement) démontre aussi clairement la cancérogénicité chez les souris B6C3F₁ mâles et femelles.

Moore et coll. (1994) ont administré du BDCM dans l'eau potable (contenant 0,25 % d'Emulphor) à des rats F344 et des souris B6C3F₁, mâles pendant un an et ont évalué les indicateurs cliniques de la toxicité pour le rein. L'eau contenant des concentrations de BDCM de 0,08, 0,4 et 0,8 g/L pour les rats et de 0,06, 0,3 et 0,6 g/L pour les souris a produit des doses quotidiennes moyennes de 4,4, 21 et 39 mg/kg p.c. pour les rats et de 5,6, 24 et 49 mg/kg p.c. pour les souris. On a constaté que la concentration d'un marqueur urinaire indiquant des dommages des tubules proximaux du rein, soit la N-acétyl-β-glucosaminidase, était plus élevée que chez les témoins pour tous les groupes d'exposition chez les rats et pour le groupe exposé à

la dose la plus élevée chez les souris. Des augmentations importantes des concentrations de protéines urinaires, indicateurs de dommages aux glomérules, ont également été observées chez les rats exposés à la dose faible et à la dose intermédiaire, ainsi que chez les souris exposées à la dose élevée.

Si les effets cytotoxiques du BDCM peuvent potentialiser la tumorigénicité dans certains tissus de rongeurs en présence de doses élevées, l'induction directe de mutations par des métabolites du BDCM peut aussi jouer un rôle cancérogène. La mesure dans laquelle chacun de ces phénomènes contribue à l'induction de tumeurs observées au cours d'études sur la chronicité chez les animaux soulève toutefois des questions (PISC, 2000).

DeAngelo et coll. (2002) ont étudié la capacité des THM administrés dans l'eau potable de provoquer des foyers de cryptes aberrantes dans le côlon de souris B6C3F₁ et de rats F344/N. On a provoqué l'apparition de foyers de cryptes aberrantes préneoplasiques dans le côlon de rats exposés à des THM bromés. Cependant, contrairement au DBCM et au bromoforme, le BDCM n'a pas entraîné l'apparition de néoplasmes du côlon chez le rat après une administration chronique dans l'eau potable. Le BDCM administré par gavage dans de l'huile de maïs a par contre provoqué le cancer du côlon chez les rats mâles.

Dans une étude préliminaire effectuée par le NTP (2004), des rats mâles F344/N et des souris femelles B6C3F₁ ont été exposés au BDCM dans l'eau potable pendant deux ans. Des groupes de 50 rats mâles F344/N ont été exposés à des concentrations cibles équivalant à des doses journalières moyennes de 0, 6, 12 ou 25 mg/kg p.c. de BDCM. La survie et le poids corporel moyen de tous les groupes exposés étaient généralement similaires à ceux des témoins tout au long de l'étude. On n'a pas constaté d'incidences accrues de néoplasmes attribuées au BDCM. Les incidences d'inflammation chronique du foie chez les deux groupes exposés aux doses les plus élevées étaient nettement plus élevées que chez les témoins; cependant, la signification biologique de ces augmentations est incertaine. Des groupes de 50 souris femelles B6C3F₁ ont été exposés à des concentrations cibles équivalant à des doses journalières moyennes de 0, 9, 18 ou 36 mg/kg p.c. de BDCM. La survie des groupes exposés était similaire à celle des témoins, mais le poids corporel moyen de tous les groupes exposés était généralement inférieur à celui des témoins, depuis la 4^e semaine jusqu'à la fin de l'étude. Les incidences d'adénome ou de carcinome hépatocellulaires suivaient une tendance négative et l'incidence dans le groupe exposé à la dose élevée était significativement réduite par rapport au groupe de contrôle. L'incidence des hémangiosarcomes dans tous les organes a été significativement réduite dans le groupe de dose de 18 mg/kg p.c.

Les auteurs de l'étude ont conclu que, dans les conditions de cette étude de deux ans sur l'eau potable, il n'y avait pas de preuve d'une action cancérogène du BDCM chez les rats mâles F344/N exposés à des concentrations cibles de 6, 12 ou 25 mg/kg p.c. ni chez les souris femelles B6C3F₁ exposées à des concentrations cibles de 9, 18 ou 36 mg/kg p.c. (NTP, 2004). Ce rapport n'a cependant pas encore été examiné par des pairs et n'est donc pas final. Par conséquent, il ne peut être utilisé actuellement dans l'évaluation des risques.

10.4.4 Dibromochlorométhane

Au cours d'un biodosage de la cancérogénicité effectué par le National Toxicology Program (NTP), on a administré du DBCM par gavage dans de l'huile de maïs, à raison de 0, 40, ou 80 mg/kg p.c., cinq fois par semaine pendant 104 semaines, à des groupes de 50 rats mâles et

femelles F344/N. Des groupes de 50 souris B6C3F₁ mâles et femelles ont reçu de la même façon des doses de 0, 50 ou 100 mg/kg p.c. par jour cinq fois par semaine pendant 105 semaines. On a observé une diminution du gain de poids chez les rats mâles exposés à la dose élevée, ainsi qu'une augmentation liée à la dose des lésions hépatiques (stéatose et changements cytoplasmiques donnant un aspect de verre dépoli) chez les rats des deux sexes et des néphroses (liées à la dose) chez les femelles. On n'a toutefois trouvé aucune preuve de cancérogénicité chez le rat (NTP, 1985).

La survie des souris mâles a été beaucoup plus faible chez les groupes exposés aux deux doses et 35 animaux exposés à la faible dose ont été tués accidentellement au cours des semaines 58 et 59. L'incidence des lésions hépatiques a augmenté chez les souris des deux sexes, y compris la stéatose (chez les deux sexes), la nécrose hépatocellulaire (mâles exposés), l'hépatocytomégalie (mâles exposés à la dose élevée) et la calcification du foie (femelles exposées à la dose élevée). On a aussi noté une augmentation de l'incidence des néphroses (dose élevée) et de la calcification rénale chez les mâles, ainsi que de l'hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde chez les femelles (qui peut être attribuable à une infection bactérienne). Les preuves de la cancérogénicité chez la souris B6C3F₁ mâle fondées sur une incidence accrue de carcinomes hépatocellulaires, mais sur une augmentation marginale seulement des adénomes ou carcinomes hépatocellulaires (combinés) (incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris témoins et les souris exposées à la dose élevée de 10/50 et 19/50 respectivement; incidence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires de 23/50 et 27/50 respectivement) sont toutefois équivoques. À cause d'une erreur de dosage, le nombre de survivants dans le groupe des souris mâles exposées à la dose faible n'a pas suffi pour permettre d'analyser l'incidence des tumeurs. On a aussi produit certaines preuves de cancérogénicité chez les souris femelles fondées sur une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des adénomes ou carcinomes hépatocellulaires combinés. L'incidence combinée des adénomes et des carcinomes du foie chez les souris témoins et les souris exposées à la dose faible et à la dose élevée s'est établie à 6/50, 10/49 et 19/50 respectivement.

Les problèmes mécanistes relatifs au DBCM sont semblables à ceux abordés pour le BDCM.

10.4.5 Bromoforme

Au cours d'une étude récente du NTP sur le biodosage de la cancérogénicité, on a administré du bromoforme par gavage dans de l'huile de maïs, à raison de 0, 100 ou 200 mg/kg p.c., cinq fois par semaine pendant 103 semaines, à des groupes de 50 rats mâles et 50 rats femelles F344/N et à des souris femelles B6C3F₁ (NTP, 1989). Les souris mâles B6C3F₁ ont reçu 0, 50 ou 100 mg/kg p.c. dans les mêmes conditions. Chez les rats, on a observé une réduction du gain de poids chez les mâles exposés à la dose faible et à la dose élevée, et chez les femelles exposées à la dose élevée. La survie a aussi été beaucoup moins bonne chez les mâles exposés à la dose élevée que chez les animaux témoins. On a aussi observé un lien entre la dose et des effets non néoplasiques dans les glandes salivaires (métagplasie squameuse et inflammation active chronique chez les sujets des deux sexes), la prostate (métagplasie squameuse), la partie antérieure de l'estomac (ulcères chez les mâles), les poumons (inflammation active chronique chez les mâles seulement) et la rate (pigmentation chez les femelles exposées à la dose élevée),

mais les lésions de la glande salivaire et des poumons étaient caractéristiques d'une infection par le coronavirus du rat qui a provoqué une réaction séropositive au début de l'étude. On a constaté des preuves de cancérogénicité chez les rats mâles et des preuves claires chez les rats femelles fondées sur l'incidence accrue de néoplasmes rares (polypes adénomateux et adénocarcinomes du gros intestin) chez les deux sexes. L'incidence de ces tumeurs (combinées) chez les rats témoins, les rats exposés à la dose faible et ceux exposés à la dose élevée s'est établie respectivement à 0/50, 1/50 et 8/50 chez les femelles et à 0/50, 0/50 et 3/50 chez les mâles. Bien que l'incidence de ces tumeurs chez les femelles était semblable à celle qu'on a observée au cours du biodosage du BDCM effectué par le NTP, elle était beaucoup moins élevée chez les mâles. La baisse de la survie des mâles exposés à la dose élevée de bromoforme a toutefois pu réduire la sensibilité du biodosage en matière de détection de réactions cancérogènes. L'incidence de nodules néoplasiques a aussi été plus élevée chez les rats femelles exposés à la dose faible que chez les témoins. On ne considère toutefois pas qu'il s'agit de lésions néoplasiques induites chimiquement parce que d'une part, ces lésions ne correspondent pas aux critères actuels du NTP concernant les adénomes hépatocellulaires et que d'autre part, l'incidence chez les rats femelles exposés à la dose élevée et chez les rats mâles exposés n'a pas augmenté de façon statistiquement significative.

Chez les souris femelles, on a observé une diminution du gain de poids et de la survie (attribuable en partie à une infection utéro-ovarienne) et une incidence accrue d'hyperplasie des cellules folliculaires de la thyroïde (à la dose élevée) et de stéatose hépatique (aux deux doses). Il n'y avait aucune preuve de cancérogénicité chez les souris mâles ou femelles (NTP, 1989).

On a administré du bromoforme dans l'eau potable (contenant 0,25 % d'Emulphor) à des rats F344 et des souris B6C3F₁ mâles pendant un an et analysé les indicateurs cliniques de néphrotoxicité (Moore et coll., 1994). De l'eau contenant des concentrations de bromoforme de 0,12, 0,6, et 1,2 g/L pour les rats et de 0,08, 0,4 et 0,8 g/L pour les souris a produit des doses quotidiennes moyennes de 6,2, 29 ou 57 mg/kg p.c. chez les rats et de 8,3, 39 ou 73 mg/kg p.c. chez les souris. Plusieurs indicateurs de dommages aux tubules et aux glomérules étaient élevés à chaque concentration chez les souris, qui semblaient plus vulnérables aux effets néphrotoxiques du bromoforme qu'à ceux du BDCM. Comme chez les souris, la protéinurie a augmenté chez les rats de tous les groupes de dose, mais on a observé chez eux peu de signes de perte de fonction tubulaire.

Même si le bromoforme semble présenter une plus grande propension à la métabolisation et est un agent mutagène plus puissant que le BDCM, il semble moins puissant comme agent毒ique et cancérogène selon les résultats des biodosages du NTP (1985, 1987) et de nombreuses autres études réalisées *in vivo* sur la toxicité. Comme dans le cas du DBCM, ce résultat pourrait s'expliquer par une moins grande biodisponibilité attribuable au fait que ce composé est plus lipophile et qu'on a utilisé de l'huile de maïs comme véhicule d'administration. L'apparition de tumeurs provoquées par le bromoforme dans le tractus intestinal, mais non dans le foie ou les reins, pourrait appuyer cette hypothèse. Les métabolites plus lipophiles et réactifs du bromoforme peuvent aussi l'empêcher d'atteindre des sites cibles critiques. De plus, lorsqu'on a injecté du bromoforme par voie intrapéritonéale, son métabolisme était plus élevé que celui des autres THM (Anders et coll., 1978; Tomasi et coll., 1985). Lorsqu'on l'a administré par gavage dans de l'huile de maïs, le bromoforme était toutefois le THM le moins métabolisé (Mink et coll., 1986).

10.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

10.5.1 *Trihalométhanes*

On a étudié la tératogénicité des THM dans le cadre d'une étude au cours de laquelle on a administré par intubation orale des doses de 50, 100 ou 200 mg/kg p.c. par jour de BDCM, de DBCM ou de bromoforme, ou des doses de 100, 200 ou 400 mg/kg p.c. par jour de chloroforme à des groupes de 15 rats femelles Sprague-Dawley au cours des jours 6 à 15 de la gestation. Le gain de poids chez la mère a diminué chez les rats exposés à la dose élevée (200 mg/kg p.c. par jour) de BDCM et de DBCM, mais moins que chez les rats exposés à la dose élevée de chloroforme (400 mg/kg p.c. par jour). Le poids du foie a aussi augmenté chez les mères exposées à la dose élevée de BDCM (200 mg/kg p.c. par jour). Le BDCM et le bromoforme ont été jugés fœtotoxiques parce qu'on a observé la présence d'anomalies interpariétales, même si l'on n'a pas indiqué la signification statistique des augmentations observées. Ces composés ont aussi semblé accroître l'incidence d'aberrations des sternèbres. La LOAEL fondée sur cet effet fœtotoxique était de 50 mg/kg p.c. par jour (Ruddick et coll., 1983).

Tyl (2000) a effectué pour le compte de l'EPA des États-Unis une recension des publications toxicologiques disponibles portant sur les effets reliés à la reproduction et au développement de SPD comprenant le chloroforme et le BDCM et a conclu que les études publiées actuelles ne suffisent pas pour évaluer quantitativement le risque pour la reproduction ou le développement, mais suffisent pour déterminer le danger. Les dangers potentiels définis dans le cas du chloroforme et du BDCM sont la résorption de la portée au complet et la fœtotoxicité et, dans le cas du BDCM, la toxicité pour la reproduction chez le mâle (Tyl, 2000).

10.5.2 *Chloroforme*

Les données disponibles sur la tératogénicité des trihalométhanes se limitent principalement au chloroforme. Les études réalisées jusqu'à maintenant n'ont pas révélé que le chloroforme était tératogène pour le rat, le lapin ou la souris à des doses pouvant atteindre 400 mg/kg p.c. administrées par gavage dans de l'huile de maïs ou dans une solution saline ou d'Emulphor (Thompson et coll., 1974; Burkhalter et Balster, 1979; Ruddick et coll., 1983). On a observé parfois des effets fœtotoxiques (p. ex., perte de poids corporel et malformations sternébrales et interpariétales), mais seulement à des doses toxiques pour les mères.

Au cours d'une étude d'élevage en continu, on a administré à des souris CD-1 mâles et femelles du chloroforme par gavage dans de l'huile de maïs à des doses réelles de 0, 6,6, 15,9 ou 41,2 mg/kg p.c. par jour pendant sept jours avant la période de cohabitation de 98 jours et pendant toute celle-ci. On a administré du chloroforme aux rejetons du groupe témoin et du groupe F₁ (à dose élevée) après le sevrage, c'est-à-dire 21 jours après la naissance, suivant le même calendrier de dosage que leurs parents F₀. Il n'y a pas eu d'effets importants sur la fertilité ou la reproduction de l'un ou l'autre des deux sexes pendant deux générations. On a observé des changements histopathologiques indicateurs d'une hépatotoxicité chez les femelles F₁ à toutes les doses d'exposition (Gulati et coll., 1988).

Hoechst (1991) a analysé l'embryotoxicité du chloroforme inhalé et sa toxicité pour le développement. Des femelles de rat Wistar ont été accouplées et exposées ensuite par inhalation à des concentrations de chloroforme de 0, 15, 50 ou 149 mg/m³ (0, 3, 10 ou 30 ppm) pendant sept heures par jour entre les jours 7 et 16 de la gestation. On a observé de légères diminutions de la consommation alimentaire et des baisses importantes du poids corporel chez les mères

exposées à 50 et 149 mg/m³. On a posé comme hypothèse que ces résultats étaient la cause de la légère atrophie des fœtus chez ces animaux. On a fixé une NOAEL de 15 mg/m³ fondée sur l'absence d'embryotoxicité ou de tératogénicité (GlobalTox, 2002).

10.5.3 Bromodichlorométhane

Narotsky et coll. (1997) ont étudié les effets du BDCM chez des rats F344 exposés à des doses de 0, 25, 50 ou 75 mg/kg p.c. par jour en solution aqueuse ou par gavage à l'huile. Le BDCM a produit des résorptions de la portée au complet chez les sujets exposés à des doses de 50 et 75 mg/kg p.c. par jour administrées par l'un ou l'autre moyen. Chez les mères qui ont reçu de l'huile de maïs, on a noté des résorptions de la portée au complet (RPC) dans 8 % et 83 % des portées exposées à des doses de 50 et 75 mg/kg p.c. par jour respectivement. Toutes les portées témoins et les portées des groupes exposés à 25 mg/kg p.c. par jour ont survécu à la période d'expérience. On avait démontré au cours d'une étude antérieure (Narotsky et coll., 1992) que le BDCM était toxique pour la mère à ces doses.

Au cours d'une étude sur le développement réalisée par Christian et coll. (2001), on a administré à des rats Sprague-Dawley et à des lapins blancs de la Nouvelle-Zélande des doses continues de BDCM dans l'eau potable au cours des jours de gestation 6 à 21 chez les rats et 6 à 29 chez les lapins. Les doses moyennes consommées ont été de 0, 2,2, 18,4, 45,0 ou 82,0 mg/kg p.c. par jour chez les rats et de 0, 1,4, 13,4, 35,6 ou 55,3 mg/kg p.c. par jour chez les lapins. Chez les rats, la consommation d'eau a diminué à toutes les doses d'exposition et le gain de poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué à ≥45,0 mg/kg p.c. par jour. Chez les lapins, le gain de poids corporel et la consommation d'aliments ont diminué à ≥35,6 mg/kg p.c. par jour. Les NOAEL chez la mère ont été de 18,4 et 13,4 mg/kg p.c. par jour chez les rats et les lapins respectivement. On a constaté des retards minimes de l'ossification des phalanges des pattes avant et des métatarses et des phalanges des pattes arrière chez les fœtus de rat exposés à 82,0 mg/kg p.c. par jour. On a jugé ces retards marginaux, réversibles et associés à une réduction importante du gain de poids chez la mère. On n'a pas observé d'effets reliés à l'exposition chez les fœtus de lapin. Les NOAEL pour le développement ont été de 45,0 et 55,3 mg/kg p.c. par jour chez les rats et les lapins respectivement (Christian et coll., 2001).

Au cours d'une étude de la reproduction s'étendant sur deux générations réalisée par Christian et coll. (2002), on a administré à des rats Sprague-Dawley des doses continues de BDCM dans l'eau potable à des concentrations de 0, 50, 150 ou 450 mg/L (équivalant à 0, 4,1-12,6, 11,6-40,2 ou 29,5-109,0 mg/kg p.c. par jour). Chez les deux groupes exposés aux doses les plus fortes, on a observé une mortalité et des signes cliniques associés à une baisse de la consommation d'eau, une réduction du poids corporel et du gain de poids, ainsi qu'une réduction de la consommation d'aliments. On a établi un lien entre la baisse du poids corporel d'une part et d'autre part la baisse du poids des organes et l'augmentation des ratios entre le poids des organes. On a attribué aussi à une baisse importante des poids corporels un bref retard de la maturation sexuelle (séparation du prépuce, ouverture du vagin) et une augmentation du nombre de rats F₁ présentant un dioestrus prolongé. La NOAEL relative à la toxicité générale et les NOAEL portant sur la toxicité pour la reproduction et le développement ont été d'au moins 4,1-12,6 mg/kg p.c. par jour. Si l'on considère comme un résultat de la toxicité générale le retard de

la maturation sexuelle associé à une réduction importante des poids corporels, les NOAEL relatives à la reproduction et au développement dans le cas du BDCM dépassent 29,5-109,0 mg/kg p.c. par jour (Christian et coll., 2002).

Bielmeier et coll. (2001) ont étudié la sensibilité de souches de rats F344 et Sprague-Dawley mesurée par la RPC après exposition à des doses de BDCM. À la suite d'un gavage par solution aqueuse de BDCM à 75 mg/kg p.c. par jour pendant les jours 6 à 10 de la gestation, l'incidence de RPC atteignait 62 % chez les rats F344, tandis que tous les rats SD ont maintenu leur portée. Chez les rats exposés à 75 mg/kg p.c. par jour de BDCM pendant les jours 6 à 10 de la gestation, période critique qui englobe la période de la gestation dépendante de l'hormone lutéinisante (HL), l'incidence de RPC atteignait 75 %, mais les rats exposés au cours des jours 11 à 15 de la gestation à des doses de 75 ou 100 mg/kg p.c. par jour de BDCM n'ont pas été affectés. Vingt-quatre heures après avoir reçu une seule dose, toutes les mères RPC présentaient une baisse marquée des concentrations de progestérone sérique, mais les concentrations de HL n'avaient pas changé. Le taux élevé de RPC pendant la période tributaire de l'hormone lutéinisante, le manque de réponse par la suite et la baisse de la concentration de progestérone sans réduction connexe des concentrations d'hormone lutéinisante indiquent que le BDCM perturbe la réponse lutéale à l'hormone lutéinisante (GlobalTox, 2002).

Klinefelter et coll. (1995) ont étudié la capacité du BDCM d'altérer la fonction reproductrice chez les rats mâles F344. Les sujets ont consommé du BDCM dans l'eau potable pendant 52 semaines, ce qui les a exposés à des doses moyennes de 22 et 39 mg/kg p.c. par jour. L'examen histologique n'a pas révélé de lésions macroscopiques des organes reproducteurs, mais l'exposition à des doses élevées de BDCM a réduit considérablement la vitesse moyenne en ligne droite, le trajet moyen et la vitesse curvilinéaire des spermatozoïdes extraits de la queue de l'épididyme (PISC, 2000).

Chen et coll. (2003) ont étudié l'effet du BDCM sur la sécrétion chronique de gonadotrophine au moyen de cultures de trophoblastes de placenta humain. On a observé une réduction liée à la dose de BDCM de la sécrétion de gonadotrophine chorionique bioréactive et immunoréactive provenant de trophoblastes de placenta humain, ce qui indique que le BDCM cible ces cellules. Une baisse de la gonadotrophine chorionique pourrait avoir des effets indésirables sur une grossesse puisque cette hormone joue un rôle vital dans le maintien de la grossesse.

10.5.4 Dibromochlorométhane

Au cours d'une étude sur la reproduction qui s'est étendue sur plusieurs générations, on a exposé des groupes de souris ICR, 10 mâles et 30 femelles, à des doses de 0, 0,1, 1,0 ou 4,0 g/L (0, 17, 171 ou 685 mg/kg p.c. par jour) de DBMC dans de l'Emulphor administrées dans l'eau potable pendant 35 jours et on a ensuite accouplé les sujets. Les accouplements suivants ont eu lieu deux semaines après le sevrage. Les souris F₁ ont été exposées à la même solution d'essai pendant 11 semaines après le sevrage, puis accouplées. Les accouplements suivants ont eu lieu deux semaines après le sevrage. À une dose de 17 mg/kg p.c. par jour, on a constaté seulement une légère baisse du poids corporel des nouveau-nés de la génération F_{2b}. À des doses de 171 mg/kg p.c. par jour, on a constaté une baisse importante du poids corporel des femelles et une augmentation de l'apparition de pathologies macroscopiques du foie chez les souris F₀ et F_{1b}. La gravité des lésions variait de la stéatose à l'apparition de masses distinctes à la surface du

foie. Même si toutes les générations n'ont pas été touchées, on a constaté des baisses importantes de la taille des portées, de la viabilité des petits, du poids corporel après la naissance et de l'indice de lactation. À une dose de 685 mg/kg p.c. par jour, les effets étaient du même genre, mais plus graves. Le gain de poids corporel a diminué considérablement autant chez les mâles que chez les femelles à la dose la plus élevée (685 mg/kg p.c. par jour) et chez les femelles à la dose intermédiaire (171 mg/kg p.c. par jour). On a constaté chez les animaux de ces deux groupes une hypertrophie du foie et des changements morphologiques apparents. L'indice de gestation, la fertilité et la survie de la génération F₁ ont en outre diminué considérablement. Seule la fertilité a diminué (à la dose élevée) chez la génération F₂ (PISC, 2000). Compte tenu de la toxicité pour la mère et le fœtus, on a fixé la NOAEL à 17 mg/kg p.c. par jour (Borzelleca et Carchman, 1982).

10.5.5 *Bromoforme*

On a constaté que le bromoforme provoquait des RPC chez les rats femelles F344 lorsqu'il est administré par voie orale au cours des jours 6 à 15 de la gestation, mais à des doses plus élevées (150 et 200 mg/kg p.c. par jour) que celles nécessaires pour produire le même effet dans le cas du BDCM (Narotsky et coll., 1993).

On a étudié l'effet du bromoforme sur la fertilité et la reproduction chez des souris suisses CD-1 (20 paires par dose) exposées par gavage dans l'huile de maïs à des doses de 0, 50, 100 ou 200 mg/kg p.c. par jour pendant 105 jours. On n'a signalé aucun effet apparent sur la fertilité ou la reproduction (p. ex., portées par paires, petits en vie par portée, sexe des petits en vie, poids corporel des petits) des parents ou de la génération F₁ et l'on a établi pour la reproduction une NOAEL de 200 mg/kg p.c. par jour (NTP, 1989).

10.6 **Neurotoxicité**

Les résultats neurotoxicologiques signalés dans le cas des THM sont des observations tirées d'anesthésies associées à des expositions aiguës à de fortes doses de THM bromés (bromoforme, BDCM, DBCM) et découlent d'une étude de comportement réalisée par Balster et Borzelleca (1982) chez des souris mâles adultes exposées par gavage en solution aqueuse pendant une période maximale de 90 jours. L'administration de doses de 1,2 ou 11,6 mg/kg p.c. par jour n'a pas eu d'effet au cours de divers tests de comportement, et des doses de 100 mg/kg p.c. par jour pendant 30 jours n'ont pas eu d'effet sur l'apprentissage par évitement passif. On a constaté chez les animaux exposés pendant 60 jours à des doses de 100 ou 400 mg/kg p.c. par jour une baisse des taux de réponse au cours d'un test de comportement opérant. Les effets ont été les plus marqués au début du régime et il n'y a eu aucune indication de détérioration progressive (PISC, 2000).

11.0 Classification et évaluation

Les données disponibles concernant les différents THM examinés dans ce document ne sont pas suffisantes pour permettre d'élaborer une recommandation distincte pour chacun d'entre eux. On a donc choisi d'établir une CMA pour les THM en tant que groupe, fondée sur les données recueillies sur le chloroforme, et une CMA distincte pour le BDCM.

11.1 Trihalométhanes (chloroforme)

Comme le chloroforme est le THM dont la concentration est la plus élevée dans l'eau potable, et celui sur lequel on dispose du plus grand nombre de données scientifiques, une recommandation fondée sur les informations disponibles sur ce composé devrait être applicable à tous les THM examinés dans ce document (chloroforme, bromodichlorométhane, dibromochlorométhane et bromoforme). Bien qu'incomplètes, les données épidémiologiques disponibles concordent avec l'hypothèse selon laquelle il est possible d'établir un lien entre l'ingestion d'eau potable chlorée, sinon de THM spécifiquement, et les cancers de la vessie et du côlon (Krasner et coll., 1989). Des données épidémiologiques disponibles depuis 1993 ont en outre établi un lien entre des résultats indésirables pour la reproduction et une exposition aux THM, même si l'on n'a constaté ni de tendance dose-réponse quant à l'augmentation du risque en fonction de la concentration de THM totaux, ni de preuve claire de l'existence d'un seuil (Reif et coll., 2000).

Au cours de cette évaluation, le chloroforme a été classé dans le groupe IIIC, celui des substances possiblement cancérogènes pour les humains compte tenu de preuves limitées chez les animaux de laboratoire mais de données insuffisantes relatives à la cancérogénicité dans le cas des êtres humains (Santé Canada, 1994). Des preuves mécanistes convaincantes indiquent que les réactions tumorigènes observées dans le foie et les reins au cours d'études antérieures sur la cancérogénicité du chloroforme (NCI, 1976a; Jorgenson et coll., 1985) découlent de la médiation d'un mécanisme non génotoxique (PISC, 2000). Un des modes hypothétiques d'intervention du chloroforme dans l'induction des tumeurs chez les rongeurs comprend les précurseurs obligatoires suivants du cancer : 1) métabolisme du chloroforme par la population des cellules cibles; 2) induction d'une cytotoxicité soutenue par des métabolites; 3) prolifération persistante subséquente des cellules régénératives (Environnement Canada et Santé Canada, 2001).

La nature du véhicule utilisé semble constituer un facteur important de la toxicité et de la cancérogénicité du chloroforme. On observe chez le rat et la souris des effets hépatotoxiques plus prononcés et une incidence accrue de tumeurs du foie lorsque le chloroforme est administré dans de l'huile de maïs plutôt que dans de l'eau potable, ce qui s'explique probablement par la différence importante dans la nature de l'apport calorique du premier de ces deux véhicules.

On a procédé à une modélisation pharmacocinétique physiologique pour le chloroforme dans le rapport d'évaluation produit en 2001 en vertu de la LCPE afin d'estimer les doses toxiques dans des organes en particulier. Une recommandation sur l'eau potable au Canada fondée sur une telle modélisation entraînerait une augmentation considérable de la CMA. En raison des incertitudes quant aux effets potentiels sur la santé humaine de la présence de THM dans l'eau potable, et comme on utilise le chloroforme comme substitut des THM, il est jugé approprié d'utiliser la méthode plus conservatrice de la dose journalière tolérable (DJT) pour calculer la CMA⁴.

⁴ L'EPA des États-Unis, en accord avec cette approche, n'a pas utilisé la modélisation pharmacocinétique physiologique pour évaluer la dose administrée (c.-à-d. la quantité de métabolites principaux du chloroforme qui atteignent effectivement le foie et peuvent entraîner une toxicité cellulaire) dans leurs *National Primary Drinking Water Regulations* de 2001. Les données toxicocinétiques requises ne semblaient pas disponibles. Par conséquent, la dose de référence utilisée pour établir la concentration maximale ciblée pour l'eau potable a été calculée en utilisant la dose appliquée (c.-à-d. la quantité de chloroforme ingérée) (U.S. EPA, 2001).

On a tenu compte de deux études clés dans l'évaluation du risque posé par le chloroforme : l'étude réalisée par Heywood et coll. (1979) sur des chiens et celle de Larson et coll. (1994b) sur des souris. Les deux études ont porté sur le foie. Bien que l'étude réalisée par Heywood et coll. (1979) ait porté sur une espèce de mammifère d'un ordre relativement plus élevé (chien) et ait duré assez longtemps (7,5 ans), elle est assez ancienne, a utilisé le gavage à base de dentifrice en gélule et n'a pas couvert toute la vie du chien. De leur côté, Larson et coll. (1994b) ont mené leur étude sur une espèce de mammifère d'un ordre relativement plus bas (souris) et utilisé comme véhicule de l'huile de maïs (ce qui a pu influer sur les caractéristiques pharmacocinétiques et la toxicité du composé à l'étude) par gavage, ou de l'eau potable administrée *ad libitum*, mais la durée de l'étude était brève (trois semaines), ce qui ne suffit pas pour évaluer convenablement une exposition à vie.

Dans le cas des changements reliés à l'exposition survenus dans le foie (cytolétilité et hyperplasie régénérative) et déterminés au cours de l'étude réalisée sur des souris (Larson et coll., 1994b) exposées à du chloroforme dans de l'huile de maïs, la NOAEL a été de 10 mg/kg p.c. par jour (corrigée à 7 mg/kg p.c. par jour parce que la dose a été administrée cinq jours par semaine). Au cours de la même étude (Larson et coll., 1994b), les souris exposées à du chloroforme administré dans l'eau potable n'ont subi aucun changement relié à l'exposition jusqu'à une dose de 329 mg/kg p.c. par jour. Dans l'étude qu'ils ont réalisée sur des chiens, Heywood et coll. (1979) ont observé des changements hépatiques reliés à l'exposition (kystes graisseux) à la dose la plus faible administrée (LOAEL = 15 mg/kg p.c. par jour, corrigée à 13 mg/kg p.c. par jour parce que la dose a été administrée six jours par semaine) et l'on n'a établi aucune NOAEL.

On a choisi l'étude réalisée par Heywood et coll. (1979) sur des chiens comme celle qui convient le plus pour évaluer le risque, en raison de sa longue durée et des répercussions possibles du véhicule, soit l'huile de maïs, sur les effets observés pendant l'étude de courte durée que Larson et coll. (1994b) ont effectuée sur la souris. On calcule ainsi la DJT :

$$\text{DJT} = \frac{13 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{2\,100} \cong 0,0062 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 13 mg/kg p.c. par jour représente la LOAEL établie par Heywood et coll. (1979) au cours de leur étude sur des chiens, corrigée de 15 mg/kg p.c. par jour à 13 mg/kg p.c. par jour pour tenir compte du dosage à six jours par semaine;
- 2 100 représente le facteur d'incertitude ($\times 10$ pour tenir compte de la variation à l'intérieur de l'espèce; $\times 10$ pour tenir compte de la variation entre les espèces; $\times 7$ pour tenir compte d'une exposition qui ne dure pas toute la vie; $\times 3$ pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEL au lieu d'une NOAEL). On a choisi un facteur d'incertitude intermédiaire de 7 pour tenir compte de l'exposition qui ne dure pas toute une vie parce que l'on a considéré que 7,5 ans représentaient une période raisonnablement longue dans la durée de vie d'un chien. On a utilisé un facteur d'incertitude modeste de 3 pour tenir compte de l'utilisation d'une LOAEL, à cause de la nature subtile du point final (kystes graisseux) observé au cours de l'étude réalisée sur des chiens. L'absence d'effets sur le

foie à une dose beaucoup plus élevée pouvant atteindre 329 mg/kg p.c. par jour lorsqu'on a ajouté du chloroforme dans l'eau potable destinée à une espèce qui semblait plus sensible (souris) appuie aussi ce facteur d'incertitude.

La valeur cible basée sur des critères de santé pour les THM (fondée sur le chloroforme) se calcule de la façon suivante :

$$\frac{6,2 \text{ } \mu\text{g/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,80}{4,11 \text{ Leq/j}} \approx 80 \text{ } \mu\text{g/L}$$

où :

- 6,2 µg/kg p.c. par jour représente la DJT calculée ci-dessus;
- 70 kg représente le poids corporel moyen d'un adulte;
- 0,80 représente le facteur d'attribution, compte tenu des estimations de la LCPE (Environnement Canada et Santé Canada, 2001) et du fait que le chloroforme constitue un SPD important dans l'eau traitée. Parmi toutes les voies d'exposition, l'eau potable représente la principale source d'exposition au chloroforme;
- 4,11 Leq/j représente l'exposition totale provenant de l'eau potable (voir la section sur l'exposition multiple par l'eau potable).

11.2 Bromodichlorométhane

Le BDCM est utilisé comme substitut pour ce qui est de la présence de THM bromés, mais la CMA établie s'applique à la teneur de l'eau potable en BDCM.

Les études sur la génotoxicité indiquent que le BDCM est faiblement mutagène, probablement à cause de la conjugaison avec le glutathion. Des études sur la cancérogénicité montrent que le BDCM administré à des rats par gavage dans de l'huile de maïs pendant 102 semaines, à des doses variant de 50 à 100 mg/kg p.c. par jour, a entraîné une augmentation des incidences d'adénomes et d'adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux chez les deux sexes et une augmentation marquée de l'incidence des tumeurs du gros intestin (adénomes et carcinomes combinés) chez les deux sexes. Chez la souris, le BDCM administré par gavage dans de l'huile de maïs pendant 102 semaines à des doses de 0, 25 ou 50 mg/kg p.c. par jour ou de 0, 75 ou 150 mg/kg p.c. par jour à des mâles et des femelles respectivement a causé une cytomégalie rénale et une stéatose hépatique, des incidences accrues d'adénomes et de carcinomes des tubules rénaux chez les mâles et une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires combinés chez les femelles. Des études épidémiologiques révélant un lien apparent entre le groupe de composés des THM et le cancer colorectal chez les êtres humains appuient ces études sur la cancérogénicité.

Le BDCM a été classé dans le groupe II, celui des substances probablement cancérogènes pour les humains compte tenu de données suffisantes sur les animaux et insuffisantes sur les êtres humains (Santé Canada, 1994). Des quatre THM que l'on trouve couramment dans l'eau potable, le BDCM semble être le cancérogène le plus puissant pour les rongeurs. Il a causé l'apparition de tumeurs à des doses moins élevées et dans plus de sites cibles que les autres THM (PISC, 2000).

Pour évaluer le risque de cancer, on a choisi les tumeurs du gros intestin (polypes adénomateux et carcinomes combinés) chez le rat, car elles étaient les plus fréquentes et ont touché les deux sexes au cours de l'étude, et parce qu'il semble y avoir un lien épidémiologique entre ce groupe de composés (THM) et le cancer colorectal chez les êtres humains. Ces tumeurs semblent en outre les plus susceptibles d'être associées à un mécanisme mutagène, car on n'a pas établi de lien entre elles et la cytotoxicité sous-jacente ou un autre mécanisme non épigénétique. Les tumeurs combinées du gros intestin présentaient une valeur de risque unitaire élevée, égale ou supérieure aux risques unitaires des autres types de tumeurs (rein et foie) établis au cours d'études sur la cancérogénicité de ce composé.

On a estimé les risques de cancer en fonction du seul biodosage adéquat de la cancérogenèse, effectué par le NTP en 1987. Il faut toutefois signaler que le composé a été administré par gavage dans de l'huile de maïs et qu'il est possible qu'on ait surestimé les risques quantitatifs. Il existe bien un biodosage de la cancérogenèse au cours duquel on a administré du BDCM par un véhicule plus approprié (c.-à-d. l'eau potable) (Tumasonis et coll., 1985), mais on l'a jugé inadéquat pour une estimation du risque quantitatif compte tenu des limites mentionnées dans la section sur la toxicité chronique et la cancérogénicité. De plus, les augmentations des adénomes et des adénocarcinomes du rein chez la souris mâle et des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez la souris femelle révélées par le biodosage effectué par le NTP n'ont pas été prises en considération dans l'estimation quantitative des risques de cancer, parce qu'elles étaient limitées à un sexe seulement et que l'huile de maïs a pu contribuer à l'induction des tumeurs du foie chez la souris.

En se fondant sur les tumeurs dont l'incidence a augmenté considérablement chez le rat F344/N au cours du biodosage réalisé par le NTP (1987) (c.-à-d. polypes adénomateux et adénocarcinomes de l'intestin; adénomes et adénocarcinomes des cellules des tubules rénaux), on a calculé les risques unitaires au moyen de la méthode linéarisée à degrés multiples de Howe (1995). On a appliqué un facteur d'échelle allométrique au risque unitaire final en supposant qu'un rat pèse 0,35 kg, une souris, 0,03 kg et un être humain, 70 kg. On n'a pas utilisé les données corrigées de la mortalité de Kaplan-Meier puisque ces données ont en général produit une concordance moins bonne sans modifier le risque unitaire de façon appréciable. On a plutôt utilisé les données sur l'incidence brute.

On a adapté d'abord le modèle à degrés multiples aux données de biodosage. Le modèle à degrés multiples est produit par l'équation

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \dots - q_k d^k}$$

où d représente la dose, k , le nombre de groupes exposés pendant l'étude (sauf le groupe témoin), $P(d)$, la probabilité qu'une tumeur fasse son apparition chez l'animal à la dose d , et $q_i > 0$, $i = 0, \dots, k$, les paramètres à estimer.

Le risque unitaire est défini par l'augmentation du risque excédentaire par dose unitaire, le risque excédentaire étant calculé au moyen de la formule suivante :

$$\frac{P(d) - P(0)}{1 - P(0)}$$

Le risque unitaire est applicable à des doses très faibles, probablement de l'ordre de celles auxquelles on suppose que les êtres humains seront exposés. Dans le cas d'une faible dose d , on peut démontrer que le risque excédentaire est à peu près égal à q_1d . Ainsi, lorsque le fond $P(0)$ est faible, q_1 représente la pente (c.-à-d. le changement du risque en fonction de l'augmentation de la dose unitaire) de la courbe dose-réponse dans la région à faible dose. En pratique, on utilise la limite supérieure de confiance à 95 % sur q_1 , représentée par q_1^* . Il s'agit du risque unitaire calculé par la méthode linéarisée à degrés multiples.

On a procédé à un test chi-carré pour déterminer l'absence de concordance entre les modèles. Les degrés de liberté de ce test sont égaux à k moins le nombre de q_1 s dont les estimations n'équivalent pas à zéro. Une valeur P de moins de 0,05 indique un manque important de concordance. Certains modèles ont montré un manque important de concordance, mais comme il y avait seulement trois groupes de doses (y compris les sujets témoins), il est déconseillé d'enlever le groupe exposé à la dose la plus élevée. L'Annexe 1 du document de Santé Canada (2003b) indique les risques unitaires et les valeurs P concernant le manque de concordance.

Le facteur d'échelle allométrique est produit par $(0,35/70)^{1/4}$ ou $(0,03/70)^{1/4}$, où 0,35 kg représente le poids corporel du rat, 0,03 kg, celui de la souris, et 70 kg, celui de l'être humain. On divise les risques unitaires « bruts » par ce facteur pour calculer les risques unitaires « convertis » indiqués dans le tableau 2 du document de Santé Canada (2003b). En utilisant le modèle linéarisé à degrés multiples pour les tumeurs ayant augmenté de façon significative chez les rats F344/N au cours du biodosage effectué par le NTP (1987), on a calculé que les risques unitaires à vie de cancer humain associés à l'ingestion de 1 µg/L de BDCM dans l'eau potable allaient de $2,06 \times 10^{-7}$ * (sur base des carcinomes et polypes adénomateux combinés du gros intestin chez les rats femelles) à $6,33 \times 10^{-7}$ * (sur base des carcinomes et polypes adénomateux combinés du gros intestin chez les rats mâles).

Dans le cadre des recommandations pour la qualité de l'eau potable, Santé Canada entend par « essentiellement négligeable » une plage allant d'un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 100 000 personnes à un nouveau cas de cancer de plus que le niveau de fond pour 1 million de personnes (c.-à-d. 10^{-5} à 10^{-6}) au cours de la durée d'une vie. Le tableau suivant indique les concentrations estimatives qui correspondent à des risques à vie de cancer de 10^{-5} , 10^{-6} et 10^{-7} pour ces types de tumeurs chez l'être humain, et qui sont fondées sur le modèle décrit ci-dessus et les risques unitaires à vie de cancer humain calculés :

Risque à vie	Concentrations dans l'eau potable (µg/L)
10^{-5}	15,8-48,5
10^{-6}	1,6-4,9
10^{-7}	0,2-0,5

En se basant sur la concentration la plus conservatrice dans l'eau potable estimée pour un risque à vie de cancer de 10^{-5} , on a calculé une valeur cible basée sur des critères de santé de 16 µg/L (valeur arrondie).

*Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation quotidienne moyenne d'eau potable de toutes sources = 3,55 Leq/d (voir la section sur l'exposition multiple par l'eau potable).

11.3 Dibromochlorométhane

Le DBCM a été classé dans le groupe IIID, celui des substances possiblement cancérogènes pour les humains compte tenu de données limitées sur la cancérogénicité dans le cas d'une espèce d'animaux de laboratoire et de l'absence de données sur les humains (Santé Canada, 1994). Un groupe d'experts convoqués par Santé Canada en 2002 pour évaluer les données toxicologiques et épidémiologiques sur les THM afin de rédiger une mise à jour de la recommandation sur l'eau potable au Canada a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations disponibles pour établir une recommandation sur l'eau potable dans le cas du DBCM (Santé Canada, 2003b).

11.4 Bromoforme

Le bromoforme a été classé dans le groupe IIID, celui des substances possiblement cancérogènes pour les humains compte tenu de données limitées sur la cancérogénicité dans le cas d'une espèce d'animaux de laboratoire et de l'absence de données sur les humains (Santé Canada, 1994). Un groupe d'experts convoqués par Santé Canada en 2002 pour évaluer les données toxicologiques et épidémiologiques sur les THM afin de rédiger une mise à jour de la recommandation sur l'eau potable au Canada a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment d'informations disponibles pour établir une recommandation sur l'eau potable dans le cas du bromoforme (Santé Canada, 2003b).

12.0 Justification

Comme les THM présents dans l'eau potable proviennent principalement de la chloration des matières organiques qui se trouvent dans les approvisionnements en eau brute, il est important de reconnaître les avantages considérables pour la santé qui découlent de la désinfection par chloration. Le chlore a presque éliminé les maladies microbiennes d'origine hydrique, parce qu'il peut détruire ou inactiver presque tous les micro-organismes entériques pathogènes. Le chlore est le désinfectant le plus facile à utiliser et à contrôler. C'est un oxydant puissant dont il est possible de maintenir un résidu dans le réseau de distribution pour empêcher la recroissance bactérienne. Même si l'utilisation du chlore peut entraîner la formation de sous-produits de désinfection comme les THM, les efforts de gestion des concentrations de THM dans l'eau potable **ne doivent pas** compromettre l'efficacité de la désinfection de l'eau.

Les THM et les acides haloacétiques (AHA) constituent les deux principaux groupes de SPCD que l'on trouve dans l'eau potable, et leurs concentrations y sont en général les plus élevées. Les concentrations de ces contaminants peuvent être utilisées comme indicateurs de la présence de tous les types de SPCD dans les approvisionnements d'eau potable. En l'absence d'informations sur les autres SPCD, le contrôle et la gestion des THM et des AHA devraient réduire l'exposition et le risque liés à ces autres sous-produits. Lorsque des méthodes appropriées de traitement de l'eau potable sont mises en œuvre pour réduire les concentrations de THM et de AHA, les concentrations des autres sous-produits chlorés de désinfection peuvent également être réduites au cours du processus.

On a établi deux recommandations sur les trihalométhanes : une recommandation sur les THM, qui se fonde sur les effets du chloroforme sur la santé et s'applique à la concentration totale de chloroforme, de BDCM, de DBCM et de bromoforme; et une recommandation distincte

sur le BDCM. Le BDCM peut être utilisé comme indicateur de la présence d'autres THM bromés dans l'eau potable. Les données animales ont montré de façon constante que les SPD étaient beaucoup plus toxiques que les SPD chlorés.

Des informations récentes indiquent également que l'inhalation et l'absorption cutanée par l'eau potable constituent des voies d'exposition importantes dont il faut tenir compte, ce qui se traduit par un niveau d'exposition global plus élevé à tous les THM.

12.1 Trihalométhanes (chloroforme)

On a réalisé des progrès importants depuis la formulation de la recommandation précédente sur les THM dans l'eau potable au Canada, qui était également basée sur le chloroforme. Le poids de la preuve indique maintenant que le chloroforme est un cancérogène seuil, faisant intervenir des mécanismes d'action non génotoxiques entraînant une cytotoxicité soutenue par des métabolites et la prolifération subséquente et persistante de cellules (cancer). Par conséquent, on a modifié dans la présente évaluation le classement du chloroforme, le faisant passer du groupe II (substances probablement cancérogènes pour les humains) selon le classement de la recommandation précédente, au groupe III (substances possiblement cancérogènes pour les humains). La prise en compte de voies d'exposition supplémentaires par l'eau potable, telles que l'inhalation et l'absorption cutanée, donne une exposition globale aux THM plus élevée (total de 4,11 Leq/jour pour l'ingestion et l'exposition par inhalation et voie cutanée lors de la douche et du bain) qu'on ne l'avait reconnu à l'origine, avec une valeur calculée de 80 µg/L. On a utilisé le chloroforme comme THM type aux fins de l'élaboration d'une recommandation, puisqu'il s'agit du THM pour lequel on dispose du plus grand nombre de données scientifiques et du THM prédominant dans les approvisionnements d'eau potable.

On a par ailleurs examiné des données épidémiologiques concernant l'existence possible d'un lien entre des effets sur la reproduction et l'exposition à des concentrations élevées de THM. On n'a toutefois trouvé ni de tendances dose-réponse quant à l'augmentation du risque en fonction de l'augmentation de la concentration de THM, ni de preuves claires de l'existence d'un seuil.

Atteindre la valeur recommandée de 80 µg/L pour les THM dans l'eau potable peut avoir des retombées financières importantes pour les usines de traitement. Comme on ne s'attend pas à une augmentation significative des risques pour la santé à la suite d'une exposition à des concentrations de THM allant jusqu'à 100 µg/L, le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable a établi une CMA de 0,10 mg/L (100 µg/L) pour les THM dans l'eau potable, sur base d'une moyenne annuelle. Les services de distribution d'eau devraient faire tout leur possible pour réduire les concentrations de THM au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre sans compromettre l'efficacité de la désinfection de l'eau.

12.2 Bromodichlorométhane

Comme le BDCM a été classé dans le groupe II (substances probablement cancérogènes pour les humains), on a calculé la CMA en tenant compte du risque à vie de cancer estimé et des meilleures techniques de traitement disponibles. Comme la CMA doit pouvoir être mesurée par les méthodes d'analyse disponibles, on a également tenu compte en la calculant de la LDM.

On propose donc une CMA de 0,016 mg/L (16 µg/L) pour le BDCM, calculée en tenant compte des considérations suivantes :

(1) Le risque unitaire à vie de cancer estimé associé à l'ingestion de 1 µg/L de BDCM dans l'eau potable se situe dans une plage allant de $2,06 \times 10^{-7}$ (sur la base des carcinomes et polypes adénomateux [combinés] du gros intestin chez les rats femelles) à $6,33 \times 10^{-7}$ (sur la base des carcinomes et polypes adénomateux [combinés] du gros intestin chez les rats mâles). Par conséquent, le risque à vie de cancer estimé associé à l'ingestion de 16 µg/L de BDCM (soit $3,3 \times 10^{-6}$ à $1,0 \times 10^{-5}$) se situe dans une plage considérée comme étant « essentiellement négligeable ».

(2) La LDM (fondée sur la capacité des laboratoires à mesurer les THM, y compris le BDCM, dans des limites raisonnables de précision et d'exactitude) est de 0,1 à 0,2 µg/L, plage nettement inférieure à la CMA.

(3) La CMA doit être mesurable et réalisable. En optimisant le processus de traitement (c'est-à-dire en améliorant les processus de traitement traditionnels de l'eau pour éliminer les composés organiques [bromés] avant la désinfection, et en ajoutant de nouveaux processus tels que l'adsorption sur charbon actif et la préoxydation), on peut ramener les concentrations de BDCM à des niveaux inférieurs à 16 µg/L.

Des études épidémiologiques appuyées en partie par des études toxicologiques ont dégagé des liens entre les effets sur la reproduction (risque accru de fausse couche ou de mortalité) et l'exposition au BDCM. Des études récentes ont montré que le BDCM visait les trophoblastes du placenta humain qui produisent la gonadotrophine chorionique, hormone vitale pour le maintien de la grossesse. Une diminution des concentrations bioactives de cette hormone pourrait avoir des effets indésirables sur la grossesse; il n'existe cependant pas à ce jour de données probantes concernant la plausibilité biologique d'un arrêt de grossesse provoqué par le BDCM. Bien que les niveaux les plus faibles d'exposition au BDCM associés à une perte du fœtus soient de ≥ 20 µg/L, les données disponibles actuellement ne suffisent pas pour déterminer si le BDCM dans l'eau potable peut avoir des effets sur la reproduction chez les êtres humains, ni pour fonder la CMA sur ces effets. Ces études épidémiologiques ont été examinées attentivement et prises en compte dans l'élaboration de la recommandation, tant par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable que par le groupe de travail sur les SPCD. Dans une perspective d'évaluation des risques, on considère que ces études épidémiologiques sont limitées pour ce qui est de leur capacité à quantifier l'exposition individuelle au BDCM ou à d'autres sous-produits spécifiques de la désinfection. On recommande donc aux services de distribution d'eau potable de toujours chercher à maintenir des concentrations de THM bromés au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre sans compromettre l'efficacité de la désinfection.

Santé Canada continuera, dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, à suivre les nouvelles recherches à ce sujet, et recommandera au besoin toute modification jugée appropriée.

13.0 Bibliographie

Abdel-Rahman, M.S. (1982) The presence of trihalomethanes in soft drinks. *J. Appl. Toxicol.*, 2(3) : 165.

Aggazzotti, G., Fantuzzi, G., Tartoni, P.L. et Predieri, G. (1990) Plasma chloroform concentrations in swimmers using indoor swimming pools. *Arch. Environ. Health*, 45(3) : 175-179 [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 2001].

- Aizawa, T., Magara, Y. et Musashi, M. (1989) Effect of bromide ions on trihalomethane (THM) formation in water. *Aqua*, 3 : 165.
- Allis, J.W., Brown, B.L., Zhao, G. et Pegram, R.A. (2001) The effects of inhalation exposure to bromodichloromethane on specific rat CYP isozymes. *Toxicology*, 161 : 67-77.
- Ames, B.N et Gold, L.S. (1990) Chemical carcinogenesis: too many rodent carcinogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87 : 7772-7776.
- Ames, B.N. et Gold, L.S. (1996) Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55 : 3759-3762, 1995 [lettre à la rédaction]. *Cancer Res.*, 56 : 4267-4269.
- Ames, B.N., Shigenaga, M.K. et Gold, L.S. (1993) DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: three factors in mutagenesis and carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, 101(Suppl. 5) : 35-44.
- Amy, G.L., Chadik, P.A. et Chowdhury, Z.K. (1987) Developing models for predicting trihalomethane formation potential and kinetics. *J. Am. Water Works Assoc.*, 79 : 89.
- Anders, M.W., Stevens, J.L., Sprague, R.W., Shaath, Z. et Ahmed, A.E. (1978) Metabolism of haloforms to carbon monoxide. II. *In vivo* studies. *Drug Metab. Dispos.*, 6(5) : 556.
- Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. (1989) Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch Environ. Health*, 44(5) : 283-290.
- Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. (1993) Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch. Environ. Health*, 48(2) : 105-114.
- Balster, R.L. et Borzelleca, J.F. (1982) Behavioral toxicity of trihalomethane contaminants of drinking water in mice. *Environ. Health Perspect.*, 46 : 127-136.
- Banerji, A.P. et Fernandes, A.O. (1996) Field bean protease inhibitor mitigates the sister-chromatid exchanges induced by bromoform and depresses the spontaneous sister-chromatid exchange frequency of human lymphocytes *in vitro*. *Mutat. Res.*, 360 : 29-35 [cité dans PISC, 2000].
- Benoit, F.M., Nicolidakis, H., Cardinall, C., Alleyne, C. et Mori, B. (1997) Characterization of chloroform levels in the breathing zone of showers by GC/MS. Présenté lors de la *45th American Society for Mass Spectrometry Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*, Palm Springs, CA.
- Benoit, F.M., Nicolidakis, H., Cardinall, C., Alleyne, C. et Mori, B. (1998) Characterization of human exposure to chloroform in an experimental shower by breath analysis. Présenté lors de la *46th American Society for Mass Spectrometry Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics*, Orlando, FL, 31 mai au 4 juin 1998.
- Bielmeier, S.R., Best, D.S., Guidici, D.L. et Narotsky, M.G. (2001) Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane. *Toxicol. Sci.*, 59 : 309-315.
- Borzelleca, J.F. et Carchman, R.A. (1982) Effects of selected organic drinking water contaminants on male reproduction. EPA 600/1-82-009, NTIS PB82-259847, Contract No. R804290, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC.
- Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmar, J., Dufficy, E.M. et Zagraniski, R.T. (1992) Population-based surveillance and etiological research of adverse reproductive outcomes and toxic wastes. Report on Phase IV-A: Public drinking water contamination and birthweight, fetal deaths, and birth defects – A cross-sectional study. Rapport non publié. New Jersey Department of Health, avril.

Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klotz, J.B., Esmar, J., Dufficy, E.M. et Savrin, J.E. (1995) Public water contamination and birth outcomes. Am. J. Epidemiol., 141(9) : 850-862.

Bull, R.J., Brown, J.M., Meierhenry, E.A., Jorgenson, T.A., Robinson, M. et Stober, J.A. (1986) Enhancement of the hepatotoxicity of chloroform in B6C3F₁ mice by corn oil: implications for chloroform carcinogenesis. Environ. Health Perspect., 69 : 49.

Burkhalter, J.E. et Balster, R.L. (1979) Behavioral teratology evaluation of trichloromethane in mice. Neurobehav. Toxicol., 1 : 199.

Butterworth, B.E. (1996) Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity. Cancer Res., 55 : 3759-3762, 1995 [lettre à la rédaction]. Cancer Res., 56 : 4270-4272.

Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T. et Levin, L.I. (1985) Drinking water source and risk of bladder cancer: a case-control study. Dans : Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts et V.A. Jacobs (dir.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 145.

Cantor, K.P., Hoover, R., Hartge, P., Mason, T.J., Silverman, D.T., Altman, K., Austin, D.F., Child, M.A., Key, C.R., Marrett, L.D., Myers, M.H., Narayana, A.S., Levin, L.I., Sullivan, J.W., Swanson, G.M., Thomas, D.B. et West, D.W. (1987) Bladder cancer, drinking water source and tap water consumption: a case-control study. J. Natl. Cancer Inst., 79(6) : 1269.

Cantor, K.P., Lynch, C.F. et Hildesheim, M. (1996) Chlorinated drinking water and risk of glioma: a case-control study in Iowa, USA. Epidemiology, 7(4)(Suppl.) : S83.

Cantor, K.P., Lynch, C.F., Hildesheim, M.E., Dosemeci, M., Lubin, J., Alavanja, M. et Craun, G. (1999) Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. Am. J. Epidemiol., 150(6) : 552-560.

Charbonneau, M., Strasser, J., Jr., Lock, E.A., Turner, M.J., Jr. et Swenberg, J.A. (1989) Involvement of reversible binding to alpha-2-microglobulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol., 99 : 122.

Chen, J., Douglas, G.C., Thirkill, T.L., Lohstroh, P.N., Bielmeier, S.R., Narotsky, M.G., Best, D.S., Harrison, R.A., Natarajan, K., Pegram, R.A., Overstreet, J.W. et Lasley, B.L. (2003) Effect of bromodichloromethane on chorionic gonadotropin secretion by human placental trophoblast cultures. Toxicol. Sci., 76(1): 75-82.

Christian, M.S., York, R.G., Hoberman, A.M., Diener, R.M. et Fisher, L.C. (2001) Oral (drinking water) developmental toxicity studies of bromodichloromethane in rats and rabbits. Int. J. Toxicol., 20 : 225-237.

Christian, M.S., York, R.G., Hoberman, A.M., Diener, R.M. et Fisher, L.C. (2002) Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity studies of bromodichloromethane in rats. Int. J. Toxicol., 21 : 115-146.

Chu, I., Secours, V., Marino, I. et Villeneuve, D.C. (1980) The acute toxicity of four trihalomethanes in male and female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 52 : 351.

Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Becking, G.C. et Valli, V.E. (1982a) Trihalomethanes: I. Toxicity of trihalomethanes: The acute and subacute toxicity of chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. J. Environ. Sci. Health, B17(3) : 205.

Chu, I., Villeneuve, D.C., Secours, V.E., Becking, G.C. et Valli, V.E. (1982b) Trihalomethanes: II. Reversibility of toxicological changes produced by chloroform, bromodichloromethane, chlorodibromomethane and bromoform in rats. *J. Environ. Sci. Health*, B17(3) : 225.

CIRC (1991) Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. *IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risk Chem. Hum.*, 52 [cité dans PISC, 2000].

CIRC (1999) Chloroform. Group 2B. *IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risk Chem. Hum.*, 73 (<http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol73/73-05.html>).

Cohen, S.M. (1995) Role of cell proliferation in regenerative and neoplastic disease. *Toxicol. Lett.*, 82/83 : 15-21.

Cohen, S.M. et Ellwein, L.B. (1990) Cell proliferation in carcinogenesis. *Science*, 249 : 1007-1011.

Cohen, S.M. et Ellwein, L.B. (1991) Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer Res.*, 51 : 6493-6505.

Cohen, S.M. et Ellwein, L.B. (1996) Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55 : 3759-3762, 1995 [lettre à la rédaction]. *Cancer Res.*, 56 : 4269-4270.

Corley, R.A., Mendrala, A.L., Smith, F.A., Staats, D.A., Gargas, M.L., Conolly, R.B., Andersen, M.E. et Reitz, R.H. (1990) Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 103 : 512-527 [cité dans Krishnan, 2003].

Corley, R.A., Gordon, S.M. et Wallace, L.A. (2000) Physiologically based pharmacokinetic modeling of the temperature dependent dermal absorption of chloroform by humans following bath water exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153 : 13-23 [cité dans Krishnan, 2003].

Cragle, D.L., Shy, C.M., Struba, R.J. et Siff, E.J. (1985) A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. Dans : *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts et V.A. Jacobs (dir.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 153.

Cresteil, T., Beaune, P., Leroux, J.P., Lange, M. et Mansuy, D. (1979) Biotransformation of chloroform by rat and human liver microsomes; *in vitro* effect on some enzyme activities and mechanism of irreversible binding to macromolecules. *Chem. Biol. Interact.*, 24 : 153.

Cunningham, M.L. et Matthews, H.B. (1995) Cell proliferation as a determining factor for the carcinogenicity of chemicals : Studies with mutagenic carcinogens and mutagenic noncarcinogens. *Toxicol. Lett.*, 82/83 : 9-14.

Daniel, F.B., Condie, L.W., Robinson, M., Stober, J.A., York, R.G., Olson, G.R. et Wang, S.-R. (1990) Comparative 90-day subchronic toxicity studies on three drinking water disinfectants, chlorine, monochloramine and chlorine dioxide, in the Sprague-Dawley rats. *J. Am. Water Works Assoc.*, 82 : 61-69 [cité dans PISC, 2000].

DaSilva, M.L., Charest-Tardif, G., Krishnan, K. et Tardif, R. (1999) Influence of oral administration of a quaternary mixture of trihalomethanes on their blood kinetics in the rat. *Toxicol. Lett.*, 106 : 49-57 [cité dans Krishnan, 2003].

DaSilva, M.L., Charest-Tardif, G., Krishnan, K. et Tardif, R. (2000) Evaluation of the pharmacokinetic interactions between orally administered trihalomethanes in the rat. *J. Toxicol. Environ. Health. A* 60 : 343-353.

DeAngelo, A.B., Geter, D.R., Rosenberg, D.W., Crary, C.K. et George, M.H. (2002) The induction of aberrant crypt foci (ACF) in the colons of rats by trihalomethanes administered in the drinking water. *Cancer Lett.*, 187 : 25-31.

Delic, J.I., Patrick, D., Lilly, A., MacDonald, J. et Loizou, G.D. (2000) The utility of PBPK in the safety assessment of chloroform and carbon tetrachloride. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 32 : 144-155.

DeMarini, D.M., Shelton, M.L., Warren, S.H., Ross, T.M., Shim, J.-Y., Richard, A.M. et Pogram, R.A. (1997) Glutathione S-transferase-mediated induction of GC→AT transitions by halomethanes in *Salmonella*. *Environ. Mol. Mutagen.*, 30 : 440-447.

Deml, E. et Oesterle, D. (1985) Dose-dependent promoting activity of chloroform in rat liver foci bioassay. *Cancer Lett.*, 29 : 59.

Dodds, L., King, W., Woolcott, C. et Pole, J. (1999) Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes. *Epidemiology*, 10 : 233-237.

Doyle, T.J., Zheng, W., Cerhan, J.R., Hong, C.P., Sellars, T.A., Kushi, L.H. et Folsom, A.R. (1997) The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. *Am. J. Public Health*, 87(7) : 1168-1176.

Entz, R.C., Thomas, K.W. et Diachenko, G.W. (1982) Residues of volatile halocarbons in foods using headspace gas chromatography. *J. Agric. Food Chem.*, 30 : 846.

Environnement Canada et Santé Canada (2001) *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999. Liste des substances d'intérêt prioritaire, rapport d'évaluation. Chloroforme*. Ottawa.

Edwards, M. and Dudi, A. (2004) Role of chlorine and chloramine in corrosion of lead-bearing plumbing materials. *J. Am. Water Works Assoc.*, 96(10): 69-81.

Farber, E. (1996) Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55 : 3759-3762, 1995 [réponse à une lettre à la rédaction]. *Cancer Res.*, 56 : 4272-4274.

French, A.S., Copeland, D.B., Andrews, D.L., Williams, W.C., Riddle, M.M. et Luebke, R.W. (1999) Evaluation of the potential immunotoxicity of bromodichloromethane in rats and mice. *J. Toxicol. Environ. Health*, 56(5) : 297-310 [cité dans PISC, 2000].

Fry, B.J., Taylor, T. et Hathway, D.E. (1972) Pulmonary elimination of chloroform and its metabolite in man. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 196 : 98.

Fujie, K., Aoki, T. et Wada, M. (1990) Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells *in vivo*. *Mutat Res.*, 242 : 111-119.

Fujie, K., Aoki, T., Ito, Y. et Maeda, S. (1993) Sister-chromatid exchanges induced by trihalomethanes in rat erythroblastic cells and their suppression by crude catechin extracted from green tea. *Mutat. Res.*, 300 : 241-246.

Gallagher, M.D., Nuckol, J.R., Stallones, L. et Savitz, D.A. (1998) Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes. *Epidemiology*, 9 : 484-489.

GlobalTox (2002) Assessment of the toxicology of trihalomethanes (THMs) in drinking water. International Consultants Inc. final report. Préparé pour Santé Canada, 5 avril.

Gulati, D.K., Hope, E., Mounce, R.C., Russell, S. et Poonacha, K.B. (1988) Chloroform: Reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered by gavage (final report). Prepared by Environmental Health and Research Testing Inc. for the National Toxicology Program [cité dans GlobalTox, 2002].

Haddad, S., Restieri, C. et Krishnan, K. (2001) Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *J. Toxicol. Environ. Health*, 64A : 453-464 [cité dans Krishnan, 2003].

Hard, G.C. et Wolf, D.C. (1999) Re-evaluation of the chloroform 2-year drinking water bioassay in Osborne-Mendel rats indicates that sustained renal tubule injury is associated with renal tumor development. *Toxicologist*, 48(1-S) : 30 (Abstract 140) [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 2001].

Hard, G.C., Boorman, G.A. et Wolf, D.C. (2000) Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats supports chronic renal tubule injury as the mode of action underlying the renal tumor response. *Toxicol. Sci.*, 53(2) : 237-244.

Hayashi, M., Kishi, M., Sofuni, T. et Ishidate, M. (1988) Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem. Toxicol.*, 26 : 487-500 [cité dans PISC, 2000].

Heywood, R., Sortwell, R.J., Noel, P.R., Street, A.E., Prentice, D.E., Roe, F.J., Wadsworth, P.F., Worden, A.W. et Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. III. Long-term study in beagle dogs. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2(3) : 835-851.

Hildesheim, M.E., Cantor, K.P., Lynch, C.F., Dosemeci, M., Lubin, J., Alavanja, M. et Craun, G. (1998) Drinking water source and chlorination byproducts : risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology*, 9(1) : 28-36.

Hoechst (1991) Chloroform: Supplementary inhalation embryotoxicity study in Wistar rats (final report). Préparé par la Dow Chemical Company.

Howe, R.B. (1995) THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method. ICF Kaiser Engineers, Inc., Ruston, LA.

ICF Kaiser (1999) Development of a PBPK model for chloroform for human health risk assessment. Contract report prepared by The K.S. Crump Group, Inc., ICF Kaiser, Ruston, LA, for Health Canada [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 2001].

ILSI (1997) An evaluation of EPA's proposed guidelines for carcinogen risk assessment using chloroform and dichloroacetate as case studies: Report of an expert panel. International Life Sciences Institute, Health and Environmental Sciences Institute, Water Quality Technical Committee, ILSI Press, Washington, DC, novembre.

Ishidate, M., Sofuni, T., Yoshikawa, K. et Hayashi, M. (1982) Studies on the mutagenicity of low boiling organohalogen compounds. Rapport interorganismes non publié soumis au National Institute of Hygienic Sciences. Tokyo Medical and Dental University, Tokyo.

Jaakkola, J.J.K., Magnus, P., Skrondal, A., Alexander, J., Becher, G., Krogh, T. et Dybing, E. (1999) Water chlorination and birth defects. *Epidemiology*, 10 : S56 (abstract) [cité dans Reif et coll., 2000].

Jamison, K.C., Larson, J.L., Buttersorth, B.E., Harden, R., Skinner, B.L. et Wolf, D.C. (1996) A non-bile duct origin for intestinal crypt-like ducts with periductular fibrosis induced in livers of F344 rats by chloroform inhalation. *Carcinogenesis*, 17 : 675-682 [cité dans PISC, 2000].

Jo, W.K., Weisel, C.P. et Lioy, P.J. (1990) Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water. *Risk Anal.*, 10(4) : 581-585 [cité dans OMS, 2005].

Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J., Bull, R.J. et Robinson, M. (1985) Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-Mendel rats and female B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 5 : 760.

Kallen, B.A. et Robert, E. (2000) Drinking water chlorination and delivery outcome – a registry-based study in Sweden. *Reprod. Toxicol.*, 14(4) : 303-309.

Kanitz, S., Franco, Y., Patrone, V., Caltabellotta, M., Raffo, E., Riggi, C., Timitilli, D. et Ravera, G. (1996) Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environ. Health Perspect.*, 104(5) : 516-520.

Keegan, T.E., Simmons, J.E. et Pegrain, R.A. (1998) NOAEL and LOAEL determinations of acute hepatotoxicity for chloroform and bromodichloromethane delivered in an aqueous vehicle to F344 rats. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 55(1) : 65-75.

Keith, L.H. et Walters, D.B. (dir.) (1985) Compendium of safety data sheets for research and industrial chemicals. VCH Publishers, Deerfield Beach, FL.

King, W.D. et Marrett, L.D. (1996) Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water. *Cancer Causes Control*, 7(6) : 596-604.

King, W.D., Marrett, L.D. et Woolcott, C.G. (2000) Case-control study of colon and rectal cancers and chlorination by-products in treated water. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9 : 813-818.

Klaunig, J.E., Ruch, R.J. et Pereira, M.A. (1986) Carcinogenicity of chlorinated methane and ethane compounds administered in drinking water to mice. *Environ. Health Perspect.*, 69 : 89.

Klinefelter, G.R., Suarez, J.D., Roberts, N.L. et DeAngelo, A.B. (1995) Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reprod. Toxicol.*, 9 : 571-578 [cité dans PISC, 2000].

Klotz, J. et Pyrch, L. (1999) Neural tube defects and drinking water disinfection. *Epidemiology*, 10(4) : 383-390.

Koivusalo, M., Vartiainen, T., Kakulinne, S., Pukkala, E. et Jaakkola, J.J. (1995) Drinking water mutagenicity and leukemia, lymphomas, and cancers of the liver, pancreas and soft tissue. *Arch. Environ. Health*, 50 : 269-276.

Koudjou, B. et LeBel, G.L. (2003) Application of a consolidated method (LLE - GC/ECD) for the determination of halogenated acetaldehydes (HA) in Canadian drinking water. Présenté lors de la *Water Quality Technology Conference*, Philadelphie, PA, 2 au 5 novembre 2003.

Kramer, M.D., Lynch, C.F., Isacson, P. et Hanson, J.W. (1992) The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, 3 : 407-413.

Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Papnia, N.L., Reagan, K.M. et Aieta, E.M. (1989) The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 81 : 41.

Krishnan, K. (2003) Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes for developing drinking water guidelines for trihalomethanes. Contrat n° 602-4500059013, soumis à Santé Canada.

Larson, J.L., Wolf, D.C. et Butterworth, B.E. (1993) Acute hepatotoxic and nephrotoxic effects of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 20 : 302-315.

Larson, J.L., Wolf, D.C. et Butterworth, B.E. (1994a) Induced cytolethality and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F₁ mice given chloroform by gavage. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 23 : 537-543 [cité dans PISC, 2000].

Larson, J.L., Wolf, D.C. et Butterworth, B.E. (1994b) Induced cytolethality and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F₁ mice: Comparison of administration by gavage in corn oil vs. *ad libitum* in drinking water. Fundam. Appl. Toxicol., 22(1) : 90-102 [cité dans PISC, 2000].

Larson, J.L., Wolf, D.C. et Butterworth, B.E. (1994c) Induced cytolethality and regenerative cell proliferation in the livers and kidneys of male B6C3F₁ mice given chloroform by gavage. Fundam. Appl. Toxicol., 23(4) : 537-543.

Larson, J.L., Wolf, D.C. et Butterworth, B.E. (1995a) Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male F-344 rats given chloroform in corn oil by gavage or *ad libitum* in drinking water. Toxicology, 95 : 73-86 [cité dans OMS, 2005].

Larson, J.L., Wolf, D.C., Mery, S., Morgan, K.T. et Butterworth, B.E. (1995b) Toxicity and cell proliferation in the liver, kidneys, and nasal passages of female F-344 rats induced by chloroform administered by gavage. Food Chem Toxicol, 33 : 443-456 [cité dans PISC, 2000].

Larson, J.L., Templin, M.V., Wolf, D.C., Jamison, K.C., Leiniger, J.R., Mery, S., Morgan, K.T., Wong, B.A., Conolly, R.B. et Butterworth, B.E. (1996) A 90-day chloroform inhalation study in female and male B6C3F₁ mice: implications for cancer risk assessment. Fundam. Appl. Toxicol., 30 : 118-137 [cité dans PISC, 2000].

LeBel, G.L. et Benoit, F.M. (2000) Chloral hydrate in Canadian drinking water. Proceedings of the 28th Annual Water Quality Technology Conference, Salt Lake City, UT, 5 au 9 septembre.

LeBel, G.L. et Williams, D.T. (1995) Differences in chloroform levels from drinking water samples analysed using various sampling and analytical techniques. Int. J. Environ. Anal. Chem., 60 : 213-220.

LeBel, G.L. et Williams, D.T. (1996) Assessment of a method, optimized for cyanogen chloride, for the analysis of Method 551 target DBP compounds. Proceedings of the 1996 Water Quality Technology Conference (CD-ROM, Rapport n° 51), Boston, MA, 17 au 21 novembre.

LeBel, G.L. et Williams, D.T. (1997) Assessment of a consolidated method for the analysis of chlorinated and brominated Method 551 target DBP compounds. Proceedings of the 1997 Water Quality Technology Conference (CD-ROM, fichier 5A-4.PDF), Denver, CO, 9 au 12 novembre.

LeBel, G.L., Benoit, F.M. et Williams, D.T. (1996) Étude d'un an sur les sous-produits de désinfection halogénés dans le réseau de distribution d'usines de traitement utilisant trois différents procédés de désinfection. Rapport 96-EHD-206, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa.

LeBel, G.L., Benoit, F.M. et Williams, D.T. (1997) A one-year survey of halogenated disinfection by-products in the distribution system of treatment plants using three different disinfection processes. Chemosphere, 34 : 2301-2317.

LeBel, G.L., Jay, B. et Benoit, F.M. (2002) Evaluation of filtration devices to reduce levels of chlorinated disinfection by-products (CDBPs) in drinking water at the point of use. Proceedings of the 10th National Conference on Drinking Water. Halifax (Nouvelle-Écosse), 27 au 30 avril.

LeCurieux, F., Gauthier, L., Erb, F. et Marzin, D. (1995) The use of SOS chromotest, the Ames fluctuation test and the newt micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. Mutagenesis, 10 : 333-341.

Levesque, B., Ayotte, P., Leblanc, A., Dewailly, E., Prud'Homme, D., Lavoie, S., Allaire, S. et Levallois, P. (1994) Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans. Environ Health Perspect., 102(12) : 1082-1087 [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 2001].

Lilly, P.D., Andersen, M.E., Ross, T.M. et Pegram, R.A. (1997) Physiologically based estimation of *in vivo* rates of bromodichloromethane metabolism. J. Toxicol., 124 : 141-152.

Lilly, P.D., Andersen, M.E., Ross, T.M. et Pegram, R.A. (1998) A physiologically based pharmacokinetic description of the oral uptake, tissue dosimetry and rats of metabolism of bromodichloromethane in the male rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150 : 205-217 [cité dans PISC, 2000].

Lindstrom, A.B., Pleil, J.D. et Berkoff, D.C. (1997) Alveolar breath sampling and analysis to assess trihalomethane exposures during competitive swimming training. *Environ. Health Perspect.*, 105(6) : 636-642 [cité dans PISC, 2000].

Lipsky, M.M., Skinner, M. et O'Connell, C. (1993) Effects of chloroform and bromodichloromethane on DNA synthesis in male F344 rat kidney. *Environ. Health Perspect.*, 101(Suppl. 5) : 249-252.

Loveday, K.S., Anderson, B.E., Resnick, M.A. et Zeiger, E. (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: V. Results with 46 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 16 : 272-303 [cité dans PISC, 2000].

Lytle, D.A. and Schock, M.R. (2005) Formation of Pb(IV) oxides in chlorinated water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 97(11) : 102-114.

Mathews, J.M., Troxler, P.S. et Jeffcoat, A.R. (1990) Metabolism and distribution of bromodichloromethane in rats after single and multiple oral doses. *J. Toxicol. Environ. Health*, 30 : 15-22 [cité dans PISC, 2000].

McGeehin, M., Reif, J., Becker, J. et Mangione, E. (1993) A case-control study of bladder cancer and water disinfection in Colorado. *Am. J. Epidemiol.*, 138(7) : 492-501 (Résumé 127).

McGregor, D.B., Brown, A.G., Howgate, S., McBride, D., Riach, C. et Caspary, W.J. (1991) Responses of the L5178Y mouse lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.*, 17 : 96-219 [cité dans PISC, 2000].

Mills, C.J., Bull, R.J., Cantor, K.P., Reif, J., Hruday, S.E., Huston, P. et Expert Working Group (1998) Rapport d'atelier. Risques pour la santé liés à la consommation de sous-produits de la chloration de l'eau potable : rapport d'un groupe d'experts. *Mal. chron. Can.*, 19(3) : 103-115.

Mink, F.L., Brown, T.J. et Rickabaugh, J. (1986) Absorption, distribution, and excretion of ¹⁴C-trihalomethanes in mice and rats. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 37 : 752.

Moore, T.C., DeAngelo, A.B. et Pegram, R.A. (1994) Renal toxicity of bromodichloromethane and bromoform administered chronically to rats and mice in drinking water. *Toxicologist*, 14 : 281 [cité dans PISC, 2000].

Morimoto, K. et Koizumi, A. (1983) Trihalomethanes induce sister chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro* and mouse bone marrow cells *in vivo*. *Environ. Res.*, 32 : 72.

Muller, S.P., Wolna, P., Wunscher, U. et Pankow, D. (1997) Cardiotoxicity of chlorodibromomethane and trichloromethane in rats and isolated rat cardiac myocytes. *Arch. Toxicol.*, 71(12) : 766-777 [cité dans PISC, 2000].

Munson, A.E., Sain, L.E., Sanders, V.M., Kauffmann, B.M., White, K.L., Jr., Page, D.G., Barnes, D.W. et Borzelleca, (1982) F. Toxicology of organic drinking water contaminants: trichloromethane, bromodichloromethane, dibromochloromethane, and tribromomethane. *Environ. Health Perspect.*, 46 : 117.

Narotsky, M.G., Hamby, B.T., Mitchell, D.S. et Kavlock, R.J. (1992) Full litter resorptions caused by low molecular weight halocarbons in F-344 rats. *Teratology*, 45 : 472-473 (résumé).

Narotsky, M.G., Hamby, B.T., Mitchell, D.S. et Kavlock, R.J. (1993) Bromoform requires a longer exposure period than carbon tetrachloride to induce pregnancy loss in F-344 rats. *Toxicologist*, 13 : 255.

Narotsky, M.G., Pegram, R.A. et Kavlock, R.J. (1997) Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 40 : 30-36.

NAS (1987) Drinking water and health. Vol. 7. Disinfectants and disinfectant by-products. National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, DC.

NCI (1976a) Carcinogenesis bioassay of chloroform. NTIS PB-264018/AS Carcinogen Bioassay and Program Resources Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, mars.

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

NSF International (1999) Drinking water treatment units – health effects. NSF/ANSI 53. Ann Arbor, MI. p. 27.

NSF International (2002) Ultraviolet microbiological drinking water treatment systems, American National Standards Institute/ NSF International Standard 55-2002, 29 janvier 2002.

NTP (1985) Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane (CAS No. 124-48-1) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 282, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.

NTP (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 321, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.

NTP (1989) Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) (CAS No. 75-25-2) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 350, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC.

NTP (2004) Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in male F344/N rats and female B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP TR-532, National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, résumé d'étude préliminaire.

Ofstad, E.B., Drangsholt, H. et Carlberg, G.E. (1981) Analysis of volatile halogenated organic compounds in fish. *Sci. Total Environ.*, 20 : 205.

OMS (2005) Trihalomethanes in drinking-water. Document d'information pour l'élaboration des lignes directrices de l'OMS sur la qualité de l'eau potable. WHO/SDE/WSH/05.08/64. Organisation mondiale de la santé, Genève.

Palmer, A.K., Street, A.E., Roe, F.J.C., Worden, A.N. et Van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. II. Long term studies in rats. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2 : 821-833.

Pegram, R.A., Andersen, M.E., Warren, S.H., Ross, T.M. et Claxton, L.D. (1997) Glutathione S-transferase-mediated mutagenicity of trihalomethanes in *Salmonella typhimurium*: contrasting results with bromodichloromethane and chloroform. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 144 : 183-188.

Pereira, M.A. (1994) Route of administration determines whether chloroform enhances or inhibits cell proliferation in the liver of B6C3F₁ mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 23(1) : 87-92.

Pereira, M.A., Lin, L.H., Lippitt, J.M. et Herren, S.L. (1982) Trihalomethanes as initiators and promoters of carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, 46 : 151-156.

PISC (2000) Disinfectants and disinfectant by-products. Critère 216 sur l'hygiène du milieu, Programme international sur la sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la santé, Genève.

Pleil, J.D. et Lindstrom, A.B. (1997) Exhaled human breath measurement method for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds. Clin. Chem., 43(5) : 723-730 [cité dans PISC, 2000].

Potter, C.L., Chang, L.W., DeAngelo, A.B. et Daniel, F.B. (1996) Effects of four trihalomethanes on DNA strand breaks, renal hyaline droplet formation and serum testosterone in male F344 rats. Cancer Lett., 106(2) : 235-242 [cité dans PISC, 2000].

Preston-Martin, S., Pike, M.C., Ross, R.K., Jones, P.A. et Henderson, B.E. (1990) Increased cell division as a cause of human cancer. Cancer Res., 50 : 7415-7421.

Price, K., Haddad, S. et Krishnan, K. (2003) Physiological modeling of age-specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children. J. Toxicol. Environ. Health, 66A : 417-433 [cité dans Krishnan, 2003].

Reid Crowther & Partners Ltd. (2000) Canadian water treatment study: water treatment and disinfection byproducts. Edmonton (Alberta). Septembre.

Reif, J.S., Bachand, A. et Andersen, M. (2000) Rapport final : L'effet des sous-produits de la désinfection sur la reproduction et le développement. Rapport non publié préparé pour le Bureau de la santé génésique et de la santé de l'enfant, Santé Canada, 31 octobre 2000) (http://www.amwa.net/archives/regulatory_report2001/dbppaper.pdf).

Reuber, M.D. (1979) Carcinogenicity of chloroform. Environ. Health Perspect., 31 : 171.

Roe, F.J.C., Palmer, A.K., Worden, A.N. et van Abbe, N.J. (1979) Safety evaluation of toothpaste containing chloroform. I. Long-term studies in mice. J. Environ. Pathol. Toxicol., 2 : 799.

Roldan-Arjona, T. et Pueyo, C. (1993) Mutagenic and lethal effects of halogenated methanes in the Ara test of *Salmonella typhimurium*: quantitative relationship with chemical reactivity. Mutagenesis, 8(2) : 127-131.

Ross, M.K. et Pegram, R.A. (2003) Glutathione transferase theta1-1-dependent metabolism on the water disinfection byproduct bromodichloromethane. Chem. Res. Toxicol., 16 : 216-226.

Ruddick, J.A., Villeneuve, D.C., Chu, I. et Valli, V.E. (1983) A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. J. Environ. Sci. Health, B18(3) : 333 [cité dans OMS, 2005].

Santé Canada (1994) *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. L'évaluation du risque sur la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. N° En40-215/41F au catalogue, ministre des Approvisionnements et Services Canada, Ottawa.

Santé Canada (1995) Étude nationale sur les sous-produits de désinfection chlorés dans l'eau potable au Canada. Direction générale de la protection de la santé, Ottawa.

Santé Canada (1999) *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999*. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Supporting documentation (exposure) for chloroform, health-related sections. Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Ottawa [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 2001].

Santé Canada (2003a) Final report: Findings from the Health Canada workshop held on 18 and 19 September 2002 to identify critical end points for assessment of health risks related to trihalomethanes (THMs) in drinking water. Préparé par SENES Consultants et GlobalTox International Consultants, mars.

Santé Canada (2003b) Unit risks for bromodichloromethane (BDCM) in drinking water. Rapport préparé par M. Walker, Service de la biostatistique, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Ottawa.

Savitz, D.A., Andrews, K.W. et Pastore, L.M. (1995) Drinking water and pregnancy outcome in central North Carolina: Source, amount, and trihalomethane levels. *Environ. Health Perspect.*, 103(6) : 592-596.

Savitz, D.A., Singer, P.C., Hartmann, K.E., Herring, A.H., Weinberg, H.S., Makarushka, C., Hoffman, C., Chan, R., et Maclehone, R. (2005) Drinking water disinfection by-products and pregnancy outcomes. Awwa Research Foundation, Denver, CO.

Schock, M.R. and Giani, R. (2004) Oxidant/disinfectant chemistry and impacts on lead corrosion. Dans : Proceedings of the 2004 American Water Works Association Water Quality Technology Conference, San Antonio, TX.

SENES Consultants Ltd. (2002) Assessment of the cancer epidemiology (non-bladder cancer) of trihalomethanes (THMs) in drinking water. Rapport non publié préparé pour Santé Canada, janvier.

Shaw, G.M., Malcoe, L.H., Milea, A. et Swan, S.H. (1991) Chlorinated water exposures and cardiac anomalies. *Epidemiology*, 2 : 459-460 [cité dans Reif et coll., 2000].

Shelby, M.D. et Witt, K.L. (1995) Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. *Environ. Mol. Mutagen.*, 25(4) : 302-313.

Simmon, V.F., Kauhanen, K. et Tardiff, R.G. (1977) Mutagenic activity of chemicals identified in drinking water. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, 1977 : 249-258.

Sous-groupe des questions de qualité de l'eau (2003) Rapport final du Sous-groupe des questions de qualité de l'eau. Préparé pour le Groupe de travail de Santé Canada sur les sous-produits chlorés de désinfection (SPCD). Santé Canada, Ottawa.

Stemmermann, G.N., Noffsinger, A. et Fenoglio-Preiser, C.M. (1996) Correspondence re: E. Farber, Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity. *Cancer Res.*, 55 : 3759-3762, 1995 [lettre à la rédaction]. *Cancer Res.*, 56 : 4267-4274.

Stevens, A.A., Slocum, C.J., Seeger, D.R. et Robeck, G.G. (1976) Chlorination of organics in drinking water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 68 : 615.

Stocker, K.J., Statham, J., Howard, W.R. et Proudlock, R.J. (1997) Assessment of the potential *in vivo* genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis*, 12(3) : 169-173.

Templin, M.V., Jamison, K.C., Wolf, D.C., Morgan, K.T. et Butterworth, B.E. (1996a) Comparison of chloroform-induced toxicity in the kidneys, liver, and nasal passages of male Osborne-Mendel and F-344 rats. *Cancer Lett.*, 104 : 71-78.

Templin, M.V., Jamison, K.C., Sprankle, C.S., Wolf, D.C., Wong, B.A. et Butterworth, B.E. (1996b) Chloroform-induced cytotoxicity and regenerative cell proliferation in the kidneys and liver of BDF1 mice. *Cancer Lett.*, 108 : 225-231 [cité dans PISC, 2000].

Templin, M.V., Larson, J.L., Butterworth, B.E., Jamison, K.C., Leininger, J.R., Mery, S., Morgan, K.T., Wong, B.A. et Wolf, D.C. (1996c) A 90-day chloroform inhalation study in F-344 rats: profile of toxicity and relevance to cancer studies. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 32 : 109-125 [cité dans PISC, 2000].

- Thompson, D.J., Warner, S.D. et Robinson, V.B. (1974) Teratology studies of orally administered chloroform in the rat and rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 29 : 348.
- Thornton-Manning, J.R., Seely, J.E. et Pegram, R.A. (1994) Toxicity of bromodichloromethane in female rats and mice after repeated oral dosing. *Toxicology*, 94 : 3-18.
- Tomasi, A., Albano, E., Biasi, F., Slater, T.F., Vannini, V. et Dianzani, M. (1985) Activation of chloroform and related trihalomethanes to free radical intermediates in isolated hepatocytes and in the rat *in vivo* as detected by the ESR-spin trapping technique. *Chem.-Biol. Interact.*, 55 : 303-316.
- Tomatis, L. (1993) Cell proliferation and carcinogenesis: A brief history and current view based on IARC workshop report. *Environ. Health Perspect.*, 101(Suppl. 5) : 149-152.
- Tumasonis, C.F., McMartin, D.N. et Bush, B. (1985) Lifetime toxicity of chloroform and bromodichloromethane when administered over a lifetime in rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 9 : 233.
- Tyl, R.W. (2000) Review of animal studies for reproductive and developmental toxicity assessment of drinking water contaminants: Disinfection by-products (DBPs). RTI Project No. 07639, Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC [cité dans U.S. EPA, 2001].
- U.S. EPA (2001) National Primary Drinking Water Regulations: Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule, 40 CFR Parts 9, 141 and 142, 17 octobre.
- U.S. EPA (2005) U.S. EPA Drinking Water Methods for Chemical Contaminants. Office of Ground Water and Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
http://www.epa.gov/OGWDW/methods/epachem.html#M502_2
- Varma, M.M., Ampy, F.R., Verma, K. et Talbot, W.W. (1988) *In vitro* mutagenicity of water contaminants in complex mixtures. *J. Appl. Toxicol.*, 8(4) : 243.
- Wallace, L.A., Pellizzari, E., Hartwell, T., Rosenzweig, M., Erickson, M., Sparacino, C. et Zelon, H. (1984) Personal exposure to volatile organic compounds. I. Direct measurements in breathingzone air, drinking water, food, and exhaled breath. *Environ. Res.*, 35 : 293.
- Waller, K., Swan, S.H., DeLorenze, G. et Hopkins, B. (1998) Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. *Epidemiology*, 9 : 134-140.
- Williams, D.T., LeBel, G.L. et Benoit, F.M. (1995) Étude nationale sur les sous-produits de désinfection chlorés dans l'eau potable au Canada. Rapport 95-DHM-197, Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa.
- Williams, D.T., LeBel, G.L. et Benoit, F.M. (1997) Disinfection by-products in Canadian drinking water. *Chemosphere*, 34 : 299-316.
- Wilson, L.R. (1995) An assessment of dermal absorption and inhalation of chloroform by swimmers for the purposes of estimating the dose. Ph.D thesis, School of Public Health, Department of Environmental Health and Toxicology, State University of New York, Albany, NY [cité dans Environnement Canada et Santé Canada, 2001].
- Withey, J.R., Collins, B.T. et Collins, P.G. (1983) Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. *J. Appl. Toxicol.*, 3 : 249.

Yang, V., Cheng, B., Tsai, S., Wu, T., Lin M. et Lin, K. (2000) Association between chlorination of drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan. Environ. Health Perspect., 108 : 765-768 [cité dans Reif et coll., 2000].

Zeiger, E. (1990) Mutagenicity of 42 chemicals in *Salmonella*. Environ. Mol. Mutagen., 16(Suppl. 18) : 32-54.

Annexe A : Liste de sigles

ADN	acide désoxyribonucléique
AHA	acides haloacétiques
ALARA	le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre
ANSI	American National Standards Institute
ARN	acide ribonucléique
BDCM	bromodichlorométhane
BrdU	5-bromo-2'-déoxyuridine
CCN	Conseil canadien des normes
CMA	concentration maximale acceptable
CT ₀₅	concentration associée à une augmentation de 5 % du risque de tumeur
DBCM	dibromochlorométhane
DENA	diéthylnitrosamine
DJT	dose journalière tolérable
DL ₅₀	dose létale moyenne
ECS	échange de chromatides sœurs
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
GSTT1-1	glutathione-S-transférase T1-1
HL	hormone lutéinisante
kg p.c.	kilogramme de poids corporel
LCPE	Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999
LDM	limite de détection de la méthode
Leq/jour	litres équivalents par jour
LOAEL	dose minimale avec effet nocif observé
MON	matières organiques naturelles
NCI	National Cancer Institute (États-Unis)
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NSF	NSF International
NTP	National Toxicology Program (États-Unis)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBPK	modèle pharmacocinétique physiologique
PISC	Programme international sur la sécurité des substances chimiques
ppm	partie par million
RPC	résorption de la portée au complet
SNPA	synthèse non programmée d'ADN
SPD	sous-produits de désinfection
SPCD	sous-produits chlorés de désinfection
TGF	facteur de croissance transformant
THM	trihalométhanes
UV	ultraviolet