



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

document technique

Les acides haloacétiques

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Publication autorisée par le
ministre de la Santé.

Also available in English under the title:
*Guidelines for Canadian Drinking Water Quality:
Guideline Technical Document*

Haloacetic Acids

La présente publication est également disponible sur demande sur disquette, en gros caractères, sur bande sonore ou en braille.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2008

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

SC Pub. : 4194

Cat. : H128-1/08-548F

ISBN : 978-0-662-04733-9

Errata

Section 12, page 71

Bien qu'il soit possible d'établir des valeurs cibles basées sur la santé pour quatre des cinq AHA et compte tenu des limites techniques relatives à la réduction des concentrations de chaque AHA dans l'eau potable tout en maintenant une désinfection efficace, le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable a fixé à ~~0,8~~ **0,08** mg/L (80 µg/L) la CMA pour les AHA5 totaux dans l'eau potable sur la base d'une moyenne courante annuelle, plutôt que de formuler des recommandations individuelles. Cette approche concorde avec celle de l'U.S. EPA, qui a établi une concentration maximale de contaminants en fonction des meilleures techniques disponibles pour ces mêmes AHA.

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

document technique

Les acides haloacétiques

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

Ottawa (Ontario)

Juillet 2008

Le présent document peut être cité de la façon suivante :

Santé Canada (2008). *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique - Les acides haloacétiques*. Bureau de l'eau, de l'air et des changements climatiques, 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 l'eau, de l'air et des changements climatiques
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada
269, av. 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 la page Web suivante : www.santecanada.gc.ca/eauqualite.

Table des matières

<u>Partie I. Vue d'ensemble et application</u>	1
1.0 Recommandation	1
2.0 Sommaire	1
2.1 Effets sur la santé	2
2.2 Exposition	3
2.3 Traitement	3
3.0 Application de la recommandation	3
3.1 Surveillance	4
<u>Partie II. Science et considérations techniques</u>	6
4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement	6
4.1 Devenir dans l'environnement	9
5.0 Exposition	9
5.1 Eau	9
5.1.1 Analyse des données sur les AHA5	13
5.1.1.1 Collectivités de plus de 5 000 personnes	14
5.1.1.2 Collectivités de moins de 5 000 personnes	14
5.2 Air	15
5.3 Aliments	15
5.4 Contribution de l'eau potable à l'exposition totale	16
6.0 Méthodes d'analyse	16
7.0 Techniques de traitement	17
7.1 Traitement à l'échelle municipale	18
7.1.1 Élimination des précurseurs avant la désinfection municipale	18
7.1.2 Autres stratégies de désinfection municipales	18
7.1.3 Élimination des AHA après leur formation	19
7.2 Traitement à l'échelle résidentielle	19
8.0 Cinétique et métabolisme	20
8.1 Absorption	21
8.1.1 Acide monochloroacétique	21
8.1.2 Acide dichloroacétique	21

8.1.3	Acide trichloroacétique	21
8.1.4	Acide monobromoacétique	21
8.1.5	Acide dibromoacétique	21
8.2	Métabolisme	22
8.2.1	Acide monochloroacétique	22
8.2.2	Acide dichloroacétique	22
8.2.3	Acide trichloroacétique	23
8.2.4	Acide monobromoacétique	23
8.2.5	Acide dibromoacétique	23
8.3	Distribution	24
8.3.1	Acide monochloroacétique	24
8.3.2	Acide dichloroacétique	24
8.3.3	Acide trichloroacétique	24
8.3.4	Acide monobromoacétique	24
8.3.5	Acide dibromoacétique	24
8.4	Excrétion	25
8.4.1	Acide monochloroacétique	25
8.4.2	Acide dichloroacétique	25
8.4.3	Acide trichloroacétique	25
8.4.4	Acide monobromoacétique	26
8.4.5	Acide dibromoacétique	27
9.0	Effets sur la santé humaine	27
9.1	Acide monochloroacétique	27
9.2	Acide dichloroacétique	28
9.3	Acide trichloroacétique	28
9.4	Acide monobromoacétique	28
9.5	Acide dibromoacétique	29
10.0	Effets sur la santé chez les animaux de laboratoire et sur les systèmes d'essai <i>in vitro</i>	29
10.1	Toxicité aiguë	29
10.2	Exposition de courte durée	30
10.2.1	Acide monochloroacétique	30
10.2.2	Acide dichloroacétique	31
10.2.3	Acide trichloroacétique	34
10.2.4	Acide monobromoacétique	34
10.2.5	Acide dibromoacétique	34
10.3	Exposition de longue durée et cancérogénicité	36
10.3.1	Acide monochloroacétique	38
10.3.2	Acide dichloroacétique	40
10.3.2.1	Mécanismes de la cancérogénicité	45
10.3.2.1.1	Génotoxicité	45

	10.3.2.1.2	Prolifération des peroxysomes	45
	10.3.2.1.3	Régulation négative de l'insuline	46
	10.3.2.1.4	Promotion tumorale, altération de la réplication et de la mort cellulaires	46
	10.3.2.1.5	Autres mécanismes : hypométhylation	48
	10.3.3	Acide trichloroacétique	49
	10.3.4	Acide monobromoacétique	51
	10.3.5	Acide dibromoacétique	51
10.4		Mutagénicité et génotoxicité	52
	10.4.1	Acide monochloroacétique	52
	10.4.2	Acide dichloroacétique	53
	10.4.3	Acide trichloroacétique	53
	10.4.4	Acide monobromoacétique	54
	10.4.5	Acide dibromoacétique	54
10.5		Toxicité pour la reproduction et le développement	54
	10.5.1	Acide monochloroacétique	54
	10.5.2	Acide dichloroacétique	55
	10.5.2.1	Études sur le développement	55
	10.5.2.2	Études sur la reproduction	57
	10.5.3	Acide trichloroacétique	59
	10.5.4	Acide monobromoacétique	60
	10.5.5	Acide dibromoacétique	60
11.0		Classification et évaluation	63
	11.1	Acide monochloroacétique	63
	11.2	Acide dichloroacétique	64
	11.3	Acide trichloroacétique	66
	11.4	Acide monobromoacétique	68
	11.5	Acide dibromoacétique	68
	11.6	Considérations internationales	69
12.0		Justification	70
13.0		Bibliographie	73
		Annexe A : Liste des sigles	91

Les acides haloacétiques

Partie I. Vue d'ensemble et application

1.0 Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) pour les acides haloacétiques totaux dans l'eau potable est de 0,08 mg/L (80 µg/L) et se fonde sur une moyenne courante annuelle géographique calculée à l'aide d'échantillons, trimestriels au minimum, prélevés dans le réseau de distribution.*

Les services de distribution d'eau doivent déployer tous les efforts possibles pour maintenir les concentrations au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre (ALARA) sans compromettre l'efficacité de la désinfection.

2.0 Sommaire

Les acides haloacétiques (AHA) sont un groupe de composés qui se forment lorsque le chlore utilisé pour désinfecter l'eau potable réagit avec des matières organiques présentes naturellement dans l'eau (p. ex. les feuilles et végétaux en décomposition). L'utilisation du chlore dans le traitement de l'eau potable a presque éliminé les maladies d'origine hydrique, parce que le chlore peut tuer ou inactiver la plupart des micro-organismes que l'on trouve couramment dans l'eau. La majorité des usines de traitement de l'eau potable au Canada utilisent une forme quelconque de chlore pour désinfecter l'eau potable : pour traiter l'eau directement à l'usine ou pour maintenir une concentration de chlore résiduel dans le réseau de distribution afin d'empêcher la recroissance bactérienne. La désinfection est un élément essentiel du traitement de l'eau potable publique. Les risques que représentent pour la santé les sous-produits de désinfection (SPD), y compris les AHA, sont beaucoup moins importants que ceux qu'entraîne la consommation d'eau non désinfectée adéquatement.

Les AHA que l'on trouve le plus couramment dans l'eau potable sont l'acide monochloroacétique (MCA), l'acide dichloroacétique (DCA), l'acide trichloroacétique (TCA), l'acide monobromoacétique (MBA) et l'acide dibromoacétique (DBA). Le DCA et le TCA sont ceux que l'on a étudiés le plus à fond et il existe des données scientifiques disponibles sur le MCA et le DBA. Par contre, il n'y a pas suffisamment de données pour établir une recommandation pour le MBA.

Le présent document technique passe en revue les risques pour la santé associés à la présence des AHA dans l'eau potable. On y évalue ces risques en tenant compte d'études et d'approches nouvelles, ainsi que de facteurs relatifs au traitement. L'exposition par inhalation et

* On entend par acides haloacétiques totaux l'ensemble constitué par l'acide monochloroacétique, l'acide dichloroacétique, l'acide trichloroacétique, l'acide monobromoacétique et l'acide dibromoacétique.

contact cutané aux acides haloacétiques présents dans l'eau potable a été étudiée mais n'a pas été jugée importante. En se fondant sur cet examen, on recommande une concentration maximale acceptable de 0,08 mg/L pour les AHA totaux dans l'eau potable. Cette recommandation tient compte de l'accès à des techniques appropriées de traitement et de la capacité des usines de traitement de s'y conformer sans compromettre l'efficacité de la désinfection.

2.1 Effets sur la santé

Les effets sur la santé découlant d'une exposition aux acides haloacétiques varient en fonction du composé spécifique. On considère que le MCA n'est probablement pas cancérigène pour l'être humain, vu l'absence de données établissant sa cancérigénicité. Des changements dans le poids du corps, du foie, des reins et des testicules ont été observés dans des études sur des rats. Une concentration cible basée sur la santé de 0,1 mg/L peut être établie pour le MCA dans l'eau potable. Compte tenu de preuves suffisantes sur les animaux et de données inadéquates concernant les humains, on considère que le DCA est probablement cancérigène pour les humains. Les études animales ont révélé l'existence de liens entre l'exposition au DCA et des tumeurs du foie aussi bien chez le rat que chez la souris. Une concentration cible basée sur la santé de 0,01 mg/L peut être établie pour le DCA dans l'eau potable. Compte tenu de preuves limitées chez les animaux de laboratoire et de données inadéquates concernant les humains, on considère que le TCA est possiblement cancérigène pour les humains. Des études animales ont révélé l'existence d'un lien entre l'exposition au TCA et des tumeurs du foie chez la souris seulement, mais il reste à déterminer si le mécanisme à l'origine de ces tumeurs joue un rôle chez les humains. Une concentration cible basée sur la santé de 0,3 mg/L peut être établie pour le TCA dans l'eau potable. Comme les preuves sont suffisantes chez les animaux et inadéquates chez les humains, on considère que le DBA est probablement cancérigène pour les humains. Des études animales ont mis en évidence des liens entre l'exposition au DBA et des tumeurs au niveau de plusieurs organes tant chez le rat que chez la souris. Une concentration cible basée sur la santé de 0,002 mg/L peut être établie pour le DBA dans l'eau potable.

Il existe actuellement une seule étude qui porte sur l'incidence et l'importance des effets sur la santé humaine associés à une exposition aux acides haloacétiques. Une étude a été réalisée sur une petite population dans deux provinces de l'Est, mais elle n'a pas révélé de lien entre l'exposition aux acides haloacétiques et le risque de mortalité. D'autres études sur les sous-produits de désinfection chlorés ont examiné l'incidence du cancer ou les effets sur la reproduction chez les humains, mais elles ne portaient pas spécifiquement sur les acides haloacétiques.

Des études animales indiquent qu'il pourrait exister un lien entre les effets sur le développement (anomalies cardiaques) et une exposition au DCA ou au TCA, tandis que d'autres études n'ont pas révélé de lien. Des études animales évoquent un lien possible entre des effets sur la reproduction chez les mâles (sur les spermatozoïdes et la spermatogenèse) et une exposition au DCA ou au DBA, à des concentrations beaucoup plus élevées que celles que l'on trouve dans l'eau potable. Des études plus poussées s'imposent pour confirmer ces effets, ainsi que leur importance à long terme pour la santé humaine.

Une seule recommandation, basée sur les effets sur la santé de chaque AHA, est formulée pour les acides haloacétiques totaux et tient compte tant des techniques de traitement que de la

capacité des usines de traitement, en particulier les petites usines, de respecter cette recommandation. Cette dernière est censée protéger la santé contre tous les acides haloacétiques, compte tenu du ratio prévisible d'acides haloacétiques dans l'eau potable. La valeur recommandée vise principalement à protéger contre les effets du DCA, l'acide haloacétique qui poserait les problèmes les plus importants pour la santé et qui est présent aux concentrations les plus élevées.

2.2 Exposition

Les concentrations d'AHA sont en général plus élevées dans les eaux de surface traitées que dans les eaux souterraines traitées, en raison des concentrations élevées de matières organiques présentes dans les lacs et les rivières. Elles sont également plus élevées par temps chaud, parce que les concentrations de précurseurs organiques dans l'eau brute sont plus élevées, et particulièrement parce que le taux de formation de SPD augmente avec la température. Il convient de noter que la présence de sous-produits, tels que le MBA et le DBA, dépendra également de la présence de brome dans la source d'eau.

Les données disponibles indiquent que l'eau potable peut constituer une source importante d'exposition aux acides haloacétiques, mais elles sont insuffisantes pour qu'on puisse calculer l'exposition provenant d'autres milieux comme les aliments et l'air.

2.3 Traitement

Les AHA et les trihalométhanes sont les deux principaux groupes de sous-produits chlorés de désinfection présents dans l'eau potable, où ils se trouvent généralement aux concentrations les plus élevées. Ensemble, ces deux groupes peuvent servir d'indicateurs de la présence de tous les sous-produits chlorés de désinfection dans les approvisionnements d'eau potable et l'on s'attend à ce que leur contrôle réduise les niveaux de tous les sous-produits chlorés de désinfection et les risques correspondants pour la santé.

Pour réduire l'exposition aux acides haloacétiques, on cherche en général à réduire avant tout la formation de sous-produits chlorés de désinfection. Il est possible de diminuer les concentrations des acides haloacétiques et d'autres sous-produits chlorés de désinfection dans l'eau potable à l'usine de traitement en éliminant la matière organique de l'eau avant d'y ajouter le chlore, en optimisant le procédé de désinfection, ou en utilisant d'autres méthodes de désinfection ou une source d'eau différente. Il est crucial que toute méthode utilisée pour contrôler les concentrations d'acides haloacétiques *ne* compromette *pas* l'efficacité de la désinfection. Le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable recommande aussi qu'on n'épargne aucun effort non seulement pour atteindre la concentration recommandée, mais aussi pour maintenir les concentrations d'acides haloacétiques au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre.

3.0 Application de la recommandation

Remarque : Des instructions spécifiques concernant l'application de cette recommandation doivent être obtenues auprès de l'autorité compétente en matière d'eau potable dans la province ou le territoire concernés.

Les concentrations d'acides haloacétiques (AHA) et de trihalométhanes (THM) peuvent servir d'indicateurs de la charge totale de tous les sous-produits chlorés de désinfection (SPCD) que l'on peut trouver dans les approvisionnements d'eau potable. La recommandation sur les AHA est aussi conçue pour tenir compte de l'exposition à d'autres SPCD dont on sait peu de choses, et de leurs effets possibles sur la santé. Il s'agit d'une moyenne courante annuelle géographique qui est calculée à partir d'échantillons trimestriels parce que les concentrations d'AHA peuvent varier considérablement avec le temps, y compris selon la saison, en fonction de facteurs tels que les concentrations de matières organiques dans l'eau brute et la température.

Comme l'information sur les risques et les incertitudes associés à d'autres SPCD est limitée, on recommande que les usines de traitement s'efforcent de maintenir les concentrations d'AHA au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre (ALARA) sans compromettre la désinfection. Cet objectif devrait aussi constituer un facteur important à prendre en compte lors de toute expansion ou modernisation des usines de traitement ou des réseaux de distribution. Il faut s'assurer que tous les efforts visant à réduire les concentrations de SPCD, notamment le changement de stratégies de désinfection, n'augmentent pas par inadvertance les concentrations ou la lixiviation d'autres contaminants, comme le plomb, dans l'eau distribuée.

Le tableau 1 indique le risque excédentaire à vie (sur 70 ans) de cancer du foie associé à l'ingestion d'AHA dans l'eau potable à des concentrations variées, d'après des études animales. Le risque est exprimé sous forme de plage, la proportion de DCA dans les AHA totaux étant estimée entre 40 et 60 %.

Tableau 1 : Estimation de la plage de risque excédentaire à vie de cancer du foie par rapport aux niveaux de fond résultant d'une exposition au DCA associée à diverses concentrations d'AHA dans l'eau potable.

Concentration d'AHA dans l'eau potable (µg/L)	Plage estimée de risque excédentaire de cancer ($\times 10^{-5}$) ^a
40	1,6-2,4
60	2,4-3,6
80	3,2-4,8
100	4,0-6,0
120	4,8-7,2

^a La plage de risque excédentaire à vie de cancer du foie par rapport aux niveaux de fond est estimée à partir du risque associé à l'ingestion de DCA à une concentration de 1 µg/L dans l'eau potable, en présupposant que la proportion de DCA dans les AHA totaux est de 40 à 60 %.

3.1 Surveillance

On recommande au moins une surveillance trimestrielle des eaux traitées provenant de sources d'eau de surface et d'eau souterraine pour les AHA totaux. Une surveillance plus

fréquente peut s'imposer dans le cas des installations qui utilisent des sources d'eau de surface* pendant les périodes où les caractéristiques de l'eau favorisent davantage la formation de sous-produits, celles-ci variant selon le système concerné. Comme les concentrations d'AHA totaux varient entre les réseaux de distribution et à l'intérieur de ceux-ci en fonction de différents facteurs, y compris les caractéristiques de la qualité de l'eau (p. ex. précurseurs des AHA, pH, saison et température) et des conditions de traitement (p. ex. type de désinfectant, dose de désinfectant, temps de contact), on recommande de prélever des échantillons de contrôle à l'usine de traitement de l'eau et en des points du réseau de distribution où les données historiques montrent que les concentrations d'AHA sont les plus élevées.

Lorsqu'on ne dispose pas de données historiques, un programme de surveillance devrait être mis en place pour surveiller les concentrations d'AHA au milieu et aux extrémités du réseau de distribution. Des programmes de surveillance devraient cibler les zones où les temps de séjour sont longs, car les résidus de désinfectants y sont généralement beaucoup moins abondants que dans la moyenne du réseau; les zones où les concentrations de résidus de désinfectants sont extrêmement faibles ou nulles devraient être évitées. Dans les réseaux équipés de stations de chloration d'appoint et de réservoirs d'eau, on s'attend à ce que les concentrations d'AHA soient plus élevées en aval de ces équipements. Dans les réseaux de distribution très petits où le temps de séjour est court, des concentrations plus élevées d'AHA devraient être observées aux extrémités ou dans des portions isolées 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 de concentrations élevées de sous-produits de désinfection dans le réseau de distribution.

* Inclut les sources d'eau souterraine qui subissent l'influence directe des eaux de surface.

Partie II. Science et considérations techniques

4.0 Propriétés, utilisation et sources dans l'environnement

Il y a neuf AHA courants : MCA, DCA, TCA, MBA, DBA, acide bromochloroacétique, acide bromodichloroacétique, acide chlorodibromoacétique et acide tribromoacétique. Ce document porte essentiellement sur les cinq premiers AHA de la liste, appelés AHA5 ou AHA totaux.

Les AHA appartiennent à la famille des acides carboxyliques aliphatiques halogénés. Même si ces analogues chimiques seront dans la plupart des cas appelés « acides » dans le présent document, il faut comprendre que lorsqu'ils sont présents dans l'eau potable à des pH normaux, ils s'y trouvent en fait sous forme de sels et il faudrait, à strictement parler, les qualifier d'acétates (CE, 2003; EPA des États-Unis, 2003b). Les propriétés physicochimiques des composés AHA5 indiquées dans le tableau 2 s'appliquent aux acides.

Tableau 2 : Propriétés physicochimiques des composés AHA5^a

Propriété	MCA	DCA	TCA	MBA	DBA
N° CAS	79-11-8	79-43-6	76-03-9	79-08-3	631-64-1
Formule	ClCH ₂ COOH	Cl ₂ CHCOOH	Cl ₃ CCOOH	BrCH ₂ COOH	Br ₂ CHCOOH
Poids moléculaire	94,5	128,942	163,387	138,948	217,844
Point d'ébullition (°C)	189,1 ¹⁾	193-194 ¹⁾	196-197 ¹⁾	208 ²⁾	195 ²⁾
Point de fusion (°C)	63 ¹⁾	13,5 ²⁾	57-58 ¹⁾	50 ²⁾	49 ²⁾
Masse volumique (g/cm ³)	1,40 à 25°C ³⁾	1,56 à 20°C ¹⁾	1,62 à 25°C ¹⁾	1,93 ²⁾	n.d. ^c
Pression de vapeur (mmHg) ^b	0,065 à 25°C ³⁾	0,179 à 25°C ⁴⁾	0,16 à 25°C ⁵⁾	0,549 à 25°C ⁶⁾	n.d. ^c
Constante de dissociation (pK _a) à 25°C	2,87 ⁷⁾	1,26 ⁸⁾	0,66 ²⁾	2,69 ⁹⁾	n.d. ^c
Solubilité dans l'eau (g/mL)	1,09 à 25°C ¹⁰⁾	Miscible ¹⁰⁾	1,50 à 25°C ¹⁰⁾	1,75 à 25°C ¹⁰⁾	2,11 à 25°C ¹⁰⁾
Coefficient de partage octanol/eau	0,22 ¹¹⁾	0,92 ¹¹⁾	1,33 ¹¹⁾	0,41 ¹¹⁾	1,22 ¹²⁾

^a Les références sont les suivantes : 1) Budavari et coll., 1996; 2) Lide, 2003-2004; 3) Morris et Bost, 2002; 4) Daubert et Danner, 1989; 5) Weast, 1973; 6) Chemada Fine Chemicals, 2002; 7) Serjeant et Dempsey, 1979; 8) Maruthamuthu et Huie, 1995; 9) ZirChrom Separations, Inc., sans date; 10) Nikolaou et coll., 1999; 11) Hansch et coll., 1995; 12) Schultz et coll., 1999.

^b 1 mmHg = 133,3 Pa.

^c n.d. : non disponible.

Le MCA est une solution incolore ou un cristal blanc qui a une odeur de vinaigre (Budavari et coll., 1996; CHEMINFO, 2003a, 2003b). Il sert principalement d'intermédiaire chimique dans la production d'éthers de cellulose (principalement de carboxyméthylcellulose), d'acide thioglycolique et d'herbicides (Morris et Bost, 2002). Il est aussi utilisé dans la

fabrication de glycine, d'acide phénoxyacétique, de sarcosine, de surfactants amphotères, de caféine synthétique, de divers colorants indigo, de produits pharmaceutiques, d'agents de conservation (acide éthylènediaminetétraacétique) et d'agents bactériostatiques (Lewis, 2001; Koenig et coll., 2002; Morris et Bost, 2002).

Le DCA est un liquide dont la couleur varie d'incolore à légèrement jaune et qui a une odeur piquante (CIRC, 1995; Budavari et coll., 1996). On l'utilise comme astringent topique, fongicide et désinfectant médicamenteux, comme réactif d'essai dans des mesures analytiques, et comme agent dans le traitement de l'acidose lactique et la synthèse de matières organiques, y compris de produits pharmaceutiques (Budavari et coll., 1996; Koenig et coll., 2002; Morris et Bost, 2002).

Le TCA est un cristal déliquescent dont la couleur varie d'incolore à blanc et qui a une odeur piquante âcre (Ashford, 1994; Budavari et coll., 1996). Il sert d'intermédiaire dans la synthèse de produits chimiques organiques et comme réactif de laboratoire, herbicide, agent de stérilisation des sols et antiseptique (Budavari et coll., 1996; Lewis, 2001; Verschueren, 2001; Meister, 2002). On l'utilise comme agent de mordantage ou décapant, agent de gonflement et solvant dans l'industrie plastique et la finition de textiles (Koenig et coll., 2002). Dans le domaine clinique, le TCA en solution aqueuse à 10-25 % est employé pour traiter les maladies récidivantes de la cornée (Grant et Schuman, 1993), la résorption de la racine cervicale externe en dentisterie (Heithersay et Wilson, 1988; Lewinstein et Rotstein, 1992) et diverses affections de la peau (Koenig et coll., 2002). On s'en sert comme dermabrasif chimique facial et pour d'autres applications thérapeutiques, y compris comme agent de cautérisation, astringent et pour l'élimination des verrues (NTP, 2003a).

Le MBA est un solide cristallin hygroscopique incolore (Ashford, 1994). On l'utilise dans la synthèse de matières organiques, l'abscission des agrumes au cours de la récolte (Lewis, 2001), en typographie commerciale et dans la production de plastiques, ainsi que dans les hôpitaux médicaux et chirurgicaux (NIOSH, 1990).

Le DBA est un cristal hygroscopique (EPA des États-Unis, 2005a) qui n'a aucun usage industriel signalé (NIOSH, 1990).

Il y a formation d'AHA dans l'eau potable lorsque les désinfectants chlorés utilisés dans le traitement de l'eau réagissent avec les matières organiques (acides humiques ou fulviques, p. ex.) et inorganiques (ion bromure, p. ex.) présentes naturellement dans l'eau brute (PISC, 2000). Les AHA viennent au deuxième rang des SPD les plus répandus, derrière les THM.

Diverses méthodes de traitement de l'eau entraînent la formation d'acides chloroacétiques et bromoacétiques, y compris la chloration, l'ozonation et la chloramination. Dans le cas de la chloration, il y a formation d'acide hypochloreux (HOCl) et de l'ion hypochlorite (OCl^-), qui réagissent à leur tour en présence d'un ion bromure pour l'oxyder en acide hypobromeux (HOBr^-) et en ion hypobromite (OBr^-), respectivement. L'acide hypochloreux et l'acide hypobromeux réagissent ensuite avec les matières organiques naturelles (MON) pour former différents SPD, y compris des AHA. Les AHA chlorés prédominent en général, mais dans les eaux à forte teneur en bromure, les AHA bromés peuvent être plus abondants (PISC, 2000). Dans le cas de l'ozonation, il peut y avoir formation d'acides bromoacétiques (MBA, DBA) en présence de matières organiques et de bromure dans l'eau de la

source d'approvisionnement (EPA des États-Unis, 2005a). La chloramination entraîne aussi la formation d'AHA s'il y a production de chloramine par chloration suivie d'ajout d'ammoniaque (PISC, 2000).

La formation d'AHA peut être importante lorsque l'eau potable est chlorée dans des conditions de pH légèrement acide (PISC, 2000). La formation de THM augmente avec le pH, mais celle des AHA diminue, l'hydrolyse jouant probablement un rôle important (Krasner et coll., 1989; Pourmoghaddas et Stevens, 1995). Même si les AHA et les THM dépendent de pH différents, il semble y avoir une forte corrélation entre leur formation lorsque les conditions de traitement sont relativement uniformes et que l'eau a une faible teneur en bromure (Singer, 1993).

Des temps de contact plus longs et des températures plus élevées de l'eau contribuent à la formation d'AHA. Lorsque la température de l'eau est plus élevée, les réactions sont plus rapides et la demande en chlore plus forte (Nikolaou et coll., 1999). Des concentrations plus importantes de MON à contenu aromatique (acides humiques) dans l'eau brute favorisent la formation d'AHA (Reckhow et coll., 1990; Nikolaou et coll., 1999). Des concentrations accrues de MON dans l'eau brute exigent plus de chlore et favorisent la formation de SPD chlorés. En présence de bromure, le procédé de chloration peut également favoriser la formation de SPD bromés, suivant les propriétés physiques et chimiques de l'eau. Si les concentrations de chlore sont fortes, plus de TCA est formé que de MCA et de DCA. Toutefois, si les concentrations de bromure dans l'eau de la source d'approvisionnement sont élevées, il y a plus de chances de voir se former des AHA bromés et chlorobromés (Nikolaou et coll., 1999). Les concentrations de bromure dans les eaux de surface et les eaux souterraines peuvent fluctuer selon la saison et résulter de l'intrusion d'eau salée ou de la pollution de même que de sources naturelles (Richardson et coll., 1999; PISC, 2000).

Les composés AHA5 peuvent être rejetés dans l'environnement dans divers flots de déchets après leur production et utilisation. Le MCA et le TCA peuvent être formés comme sous-produits de la combustion de composés organiques (incinération des déchets) en présence de chlore (Juuti et Hoekstra, 1998). La photo-oxydation du tétrachloroéthylène (PCE), du trichloroéthylène (TCE) et du 1,1,1-trichloroéthane (Reimann et coll., 1996; Sidebottom et Franklin, 1996; Juuti et Hoekstra, 1998; Bakeas et coll., 2003) ainsi que la combustion de biomasse et la formation naturelle dans la couche limite marine constituent d'autres sources possibles de TCA atmosphérique. Une partie du MCA atmosphérique peut aussi provenir de l'hydrolyse d'herbicides au monochloroacétanilide (Reimann et coll., 1996) et directement ou indirectement des gaz d'échappement des automobiles (Bakeas et coll., 2003). On croit que le DCA constitue un produit mineur de la dégradation du TCE dans l'atmosphère (Peters, 2003).

Les AHA sont présents dans l'eau brute, peut-être à cause des effluents de déchets municipaux chlorés, d'intrants dans l'eau potable, des précipitations, de la dégradation d'herbicides et d'intrants industriels mettant en cause des réactions entre le chlore et des matières organiques. Scott et coll. (2002) ont constaté que les concentrations d'AHA dans les eaux de surface brutes correspondaient au niveau de l'activité industrielle dans le voisinage. Les concentrations d'AHA dans la rivière Détroit étaient les suivantes : MCA, <0,005-0,59 µg/L; DCA, 0,48-1,2 µg/L; TCA, 0,1-2,2 µg/L; MBA, <0,005-0,04 µg/L; et DBA, <0,005-0,26 µg/L. Le lac Malawi (Afrique), situé dans une région où il y a peu d'industries, ne contenait aucune

concentration détectable d'AHA tandis que dans les Grands Lacs laurentiens, les concentrations totales, formées de TCA, de DCA et de MCA, atteignaient environ 0,5 µg/L. On n'a détecté aucune concentration significative d'acide bromoacétique à l'un ou l'autre de ces endroits (Scott et coll., 2002).

4.1 Devenir dans l'environnement

On ne s'attend pas à ce qu'il y ait volatilisation à partir des eaux de surface compte tenu des faibles pressions de vapeur et des solubilités élevées dans l'eau des composés AHA5. De faibles valeurs pK_a indiquent que ces composés existeront presque entièrement sous la forme ionisée aux pH que l'on trouve dans l'eau potable.

La dégradation microbienne du MCA dans l'eau constitue fort probablement la principale voie de dégradation dans l'eau. Il y a eu biodégradation du MCA dans l'eau de cours d'eau et conversion à 73 % en gaz carbonique en 10 jours à 29 °C dans des conditions de laboratoire et à la plus forte concentration utilisée (Boethling et Alexander, 1979). Pour sa part, le DCA persistait davantage en milieu aquatique. À une concentration de 10 mg/L, on a signalé une dégradation de 14 % et de 8 % seulement dans l'eau douce et l'eau salée, respectivement, après trois jours d'incubation (Kondo et coll., 1988). Il est probable que le TCA est relativement persistant dans l'eau, compte tenu de sa solubilité élevée et de sa faible pression de vapeur. La demi-vie estimative du TCA dans un cours d'eau modèle et un lac modèle s'établissait à 1 632 et 12 000 jours respectivement (HSDB, 2003). Au cours d'une étude visant à déterminer la stabilité des AHA incubés dans l'eau douce et l'eau salée (20 °C) pendant 30 et neuf jours respectivement, les concentrations de TCA n'ont pas diminué de façon significative, tandis que le MCA, le DCA, le MBA et le DBA ont disparu presque complètement (Hashimoto et coll., 1998). Les mêmes auteurs ont indiqué que l'activité microbienne avait causé à peu près la moitié de la décomposition.

5.0 Exposition

Les données disponibles indiquent que l'eau potable peut constituer une source importante d'exposition aux AHA, mais on dispose de peu de données pour déterminer l'exposition associée à d'autres milieux comme les aliments et l'air. Comme les AHA ne sont ni volatiles ni grandement absorbés par la peau, l'exposition par voie dermique et par ingestion est considérée négligeable.

5.1 Eau

Les concentrations d'AHA sont en général plus élevées dans l'eau traitée provenant de sources qui ont une forte teneur en matières organiques comme les rivières et les lacs, et sont basses lorsque l'eau provient de sources souterraines. Dans un même réseau de distribution, les concentrations d'AHA peuvent toutefois varier considérablement, selon la qualité de l'eau (p. ex. précurseurs des AHA, pH, température, ammoniacque et alcalinité carbonatée) et les conditions de traitement (p. ex. dose de désinfectant, temps de contact, élimination des MON avant le point d'application du désinfectant, ajout préalable de désinfectant) (Nikolaou et coll., 1999; Groupe de travail sur les SPCD, 2000; PISC, 2000).

Santé Canada a réalisé une série d'études afin de caractériser la présence de SPCD, y compris les AHA, dans l'eau potable provenant d'usines de traitement de diverses tailles et utilisant de l'eau de surface et de l'eau souterraine ainsi que des procédés de désinfection différents. Une enquête réalisée en 1995 qui a porté sur 53 sites dans neuf provinces canadiennes visait à déterminer les concentrations d'AHA5 dans l'eau potable de collectivités de grande taille (10 000 à 100 000 personnes). Les usines de traitement visées par l'étude utilisaient un des trois procédés de désinfection suivants : chlore-chlore (n = 35), chlore-chloramine (n = 10) et ozone-chloramine (n = 7). On a prélevé, durant les mois d'hiver et d'été, des échantillons d'eau brute, d'eau de l'usine de traitement (après la désinfection finale) et d'eau traitée provenant du réseau de distribution (cinq à 10 km de l'usine de traitement) (Santé Canada, 1995).

Tous les AHA étaient non détectables (<0,01 µg/L) ou présents à de très faibles concentrations dans l'eau brute. Le DCA et le TCA constituaient les principaux AHA présents dans les usines de traitement et les réseaux de distribution (hiver et été), quels que soient les procédés de traitement. Les concentrations ont varié de 0,2 à 163,3 µg/L et de <0,1 à 473,1 µg/L, respectivement. On a détecté la présence de MCA, de MBA et de DBA à des concentrations variant de 0,03 à 9,7 µg/L, de <0,01 à 9,2 µg/L et de <0,01 à 1,9 µg/L respectivement. Dans la plupart des usines de traitement et des réseaux de distribution, les concentrations de DCA n'atteignaient pas 50 µg/L. En général, les concentrations moyennes de DCA dans les usines de traitement et les réseaux de distribution étaient plus élevées dans le cas du procédé de désinfection chlore-chlore, et les concentrations moyennes dans les usines de traitement et les réseaux de distribution étaient légèrement plus fortes l'été que l'hiver. Dans la plupart des usines de traitement et des réseaux de distribution, les concentrations de TCA n'atteignaient pas 50 µg/L, même si elles étaient relativement élevées (>100 µg/L) dans quelques installations utilisant le procédé chlore-chlore. Comme dans le cas du DCA, les concentrations moyennes de TCA étaient plus élevées l'été que l'hiver pour tous les procédés. Une comparaison des concentrations de TCA pour le procédé chlore-chlore au cours des deux saisons a révélé une augmentation marquée dans l'eau entre l'usine de traitement et le réseau de distribution (Santé Canada, 1995).

Le tableau 3 montre les résultats d'une autre étude réalisée par Santé Canada (Aranda-Rodriguez et coll., 2002; Santé Canada, 2003), qui a porté sur la teneur en SPCD (y compris en AHA5) de l'eau potable traitée provenant de petits réseaux de 27 localités (<10 000 personnes) dans neuf provinces. Seize des 27 réseaux employaient le chlore seulement, tandis que les autres combinaient la désinfection au chlore et des procédés de floculation et de filtration. La majorité des localités (n = 23) s'approvisionnaient en eaux de surface tandis que deux d'entre elles utilisaient des eaux souterraines et deux autres, une combinaison d'eaux de surface et d'eaux souterraines. On a prélevé au cours de la saison chaude (août à septembre 1999) et de la saison froide (janvier à mars 2000) des échantillons d'eau en cinq points de chaque localité : eau brute, usine de traitement (T), ainsi qu'à l'intérieur du réseau de distribution à une distance de 0,1 à 6 km (D1 : à proximité de l'usine de traitement), de 0,75 à 16 km (D2 : point milieu du réseau) et de 1 à 23 km (D3 : point éloigné du réseau).

On n'a pas détecté de SPCD dans les échantillons d'eau brute. Dans l'eau traitée, les THM et les AHA représentaient 80 % des SPCD. Le DCA et le TCA constituaient les AHA prédominants et leurs concentrations respectives à tous les endroits variaient de <0,3 à 231 µg/L

et de <0,1 à 257 µg/L. Les concentrations de MCA, de MBA et de DBA ont varié de <0,3 à 17,4 µg/L, de <0,4 à 18 µg/L et de <0,1 à 4,6 µg/L, respectivement.

Les concentrations de DCA et de TCA dans les petites usines de traitement et les petits réseaux de distribution étaient beaucoup plus élevées l'été que l'hiver, tandis que les concentrations de MCA mesurées en été ont dépassé légèrement celles observées l'hiver. En été, les concentrations moyennes de MCA, de DCA et de TCA ont atteint leur maximum à l'usine de traitement (T), au point D1 et au point D2 respectivement, ce qui témoigne de différences dans les profils de formation et de dégradation de ces composés dans l'eau chaude (tableau 3). En hiver, les concentrations moyennes de MCA, de DCA et de TCA ont toutes atteint leur maximum au point D2. Les concentrations de MBA sont demeurées relativement constantes, sans égard au point de prélèvement ou à la saison.

Les concentrations moyennes de DCA au point D2 (à mi-chemin dans le réseau de distribution) étaient plus élevées l'été (57,4 µg/L, tableau 3) que celles des installations plus grandes (19,0 µg/L, chlore-chlore). Une comparaison semblable portant sur la saison froide a révélé que les concentrations moyennes de DCA étaient plus élevées dans les petits réseaux (41,5 µg/L, tableau 3) que dans les grands (15,6 µg/L, chlore-chlore). En général, un plus grand nombre de petits réseaux présentait des concentrations de DCA supérieures à 50 µg/L, et les concentrations avaient tendance à augmenter dans le réseau de distribution après le traitement (tableau 3). Dans les réseaux de distribution reliés à des installations de plus grande envergure (chlore-chlore), les concentrations de DCA semblaient par contre se stabiliser davantage.

Tableau 3 : Concentrations des AHA dans les petits réseaux de distribution (Santé Canada, 2003)

Composé	Site	Concentrations des AHA (µg/L)			
		Été		Hiver	
		Moyenne	Plage	Moyenne	Plage
MCA	T	3,7	<0,3-17,4	1,6	<0,3-9,2
	D1	3,6	<0,3-16,6	2,0	<0,3-5,2
	D2	3,5	<0,3-12,4	2,4	<0,3-10,1
	D3	2,7	<0,3-8,1	1,8	<0,3-5,7
DCA	T	55,1	0,8-227	26,3	1,8-180
	D1	59,6	0,4-231	31,8	0,5-109
	D2	57,4	<0,3-195	41,5	0,5-188
	D3	43,0	<0,3-134	29,9	0,5-85,2
TCA	T	43,3	0,3-246	22,4	0,4-179
	D1	60,1	<0,1-257	32,8	<0,1-119
	D2	65,9	<0,1-198	42,6	<0,1-192
	D3	56,3	<0,1-230	34,4	<0,1-125
MBA	T	<0,4	<0,4-18	<0,4	<0,4
	D1	<0,4	<0,4-1,5	<0,4	<0,4
	D2	<0,4	<0,4-1,7	<0,4	<0,4-0,5
	D3	<0,4	<0,4-2,2	<0,4	<0,4-0,6

Les acides haloacétiques (juillet 2008)

Composé	Site	Concentrations des AHA (µg/L)			
		Été		Hiver	
		Moyenne	Plage	Moyenne	Plage
DBA	T	0,4	<0,1-2,8	0,3	<0,1-3,6
	D1	0,3	<0,1-3,4	0,4	<0,1-3,3
	D2	0,5	<0,1-4,6	0,5	<0,1-4,2
	D3	0,3	<0,1-3,7	0,4	<0,1-3,4

Les concentrations moyennes de TCA étaient toujours plus élevées dans le réseau de distribution qu'à l'usine de traitement, quelles que soient la taille du réseau ou la saison. Une comparaison des valeurs moyennes des concentrations de TCA au cours de l'été entre les réseaux de distribution reliés à de petites installations et ceux reliés à de grandes installations a indiqué que les concentrations étaient plus fortes dans les premiers (65,9 µg/L, D2, tableau 3) que dans les seconds (48,9 µg/L, chlore-chlore). L'hiver, les concentrations étaient plus élevées dans les réseaux de distribution des grandes installations (56,7 µg/L, chlore-chlore) que dans ceux des petites installations (42,6 µg/L, D2, tableau 3).

Les études de Santé Canada ci-dessus indiquent que parmi les cinq AHA, le DCA et le TCA étaient ceux qui affichaient les concentrations les plus élevées, lesquelles variaient de < 0,3 à 231 µg/L et de < 0,1 à 473 µg/L respectivement dans les deux études. En général, les concentrations des deux composés ont atteint leur maximum dans le réseau de distribution (traitement au chlore) et ont diminué aux extrémités du réseau, en étant plus élevées l'été que l'hiver et plus importantes dans les petites installations que dans les grandes. La concentration de DCA a souvent atteint son maximum avant celle de TCA, ce qui indique que le DCA peut se former et se dégrader plus rapidement. On a constaté que les concentrations des autres composés AHA5, soit le MCA, le MBA et le DBA, variaient de <0,01 à 18 µg/L. Une comparaison des concentrations d'AHA5 pour les différents procédés de désinfection a révélé qu'elles étaient en général plus élevées dans les usines de traitement utilisant le chlore. Comme les concentrations d'AHA5 varient entre les réseaux de distribution et à l'intérieur de ceux-ci en fonction de facteurs comme les caractéristiques de qualité de l'eau (p. ex. précurseurs des AHA, pH, saison et température) et les conditions de traitement (p. ex. type de désinfectant, dose de désinfectant, temps de contact), on recommande de prélever des échantillons de contrôle à l'usine de traitement de l'eau et en des points du réseau de distribution où les données historiques indiquent que les concentrations d'AHA sont les plus élevées.

La variation spatiale des concentrations d'AHA5 dans les réseaux de distribution relevée au cours de ces études peut s'expliquer en partie par des différences entre les résidus de désinfectant (chlore par rapport à la chloramine) et la sensibilité de chaque AHA à la biodégradation microbienne. Une étude réalisée aux États-Unis (Williams et coll., 1998) a signalé des concentrations d'AHA étonnamment faibles aux points où le temps de séjour est maximal dans les réseaux de distribution. L'analyse des paramètres de qualité de l'eau a révélé que l'eau aux points de séjour maximal contenait de faibles concentrations de chlore libre et un grand nombre de bactéries hétérotrophes. D'autres chercheurs avaient déterminé auparavant que certaines bactéries et la déshalogénase des haloacides étaient capables de dégrader le DCA

(Uchiyama et coll., 1992; Meusel et Rehm, 1993). Les recherches sur la déshalogénase haloacide ont démontré que celle-ci présentait une certaine sélectivité quant au substrat, et que le MCA, le DCA, le MBA et le DBA ont été dégradés tandis que le TCA ne l'a pas été (Ploeg et coll., 1991). Le pH est un autre facteur qui peut influencer sur la variation spatiale des AHA5 dans les réseaux de distribution. Un pH bas (<pH 7) favorise considérablement la formation de TCA, mais n'accroît que faiblement le taux de formation de DCA (Miller et Uden, 1983).

Des données provenant de 193 collectivités de Terre-Neuve-et-Labrador et portant sur la période de 1999 à 2003 ont indiqué que le DCA et le TCA étaient les principaux AHA présents dans l'eau distribuée traitée. Les échantillons présentaient les concentrations suivantes d'AHA5 : TCA, <1-600 µg/L (moyenne de 66,2 µg/L); DCA, <1-499 µg/L (moyenne de 50,2 µg/L); MCA, <1-15 µg/L (moyenne de 1,1 µg/L); DBA, <1-13 µg/L (moyenne de 0,4 µg/L); et MBA, <1-4 µg/L (moyenne de 0,1 µg/L). Les concentrations totales d'AHA5 pour toutes les collectivités variaient de <1 à 1 114 µg/L et atteignaient en moyenne 111 µg/L (Ministère de l'Environnement de Terre-Neuve-et-Labrador, 2003).

Selon des données de surveillance (1999-2003) portant sur 178 collectivités de l'Ontario, le DCA et le TCA étaient aussi les principaux AHA présents dans l'eau distribuée et traitée. Les plages de concentrations des composés AHA5 étaient les suivantes : TCA, <0,05-141 µg/L; DCA, 0,2-95,9 µg/L; MCA, 0,5-30,5 µg/L; MBA, 0,05-26,6 µg/L; et DBA, 0,05-17,0 µg/L. Les concentrations moyennes totales d'AHA5 (fondées sur les moyennes individuelles de chaque composé) pour toutes les collectivités variaient d'environ 1,2 à 142,8 µg/L (Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, 2003).

Des données de surveillance provenant de 37 collectivités du Manitoba en 2000 ont montré que le DCA, le MCA et le TCA étaient les principaux AHA présents dans l'eau traitée en usine. Les échantillons (n = 47) contenaient les concentrations suivantes : DCA, <0,5-210 µg/L (moyenne de 63 µg/L); MCA, <1-51 µg/L (moyenne de 7,9 µg/L); TCA, <0,5-35 µg/L (moyenne de 6,7 µg/L); DBA, <0,5-5,4 µg/L (moyenne de 0,9 µg/L); et MBA, <0,5-3,1 µg/L (moyenne de 0,9 µg/L). Les concentrations totales d'AHA5 pour toutes les collectivités variaient de 2,5 à 268 µg/L et atteignaient en moyenne 80 µg/L environ (Ministère de la Conservation du Manitoba, 2004).

On a constaté que l'exposition aux AHA par d'autres voies que l'ingestion (voie cutanée et inhalation), à savoir par la douche et le bain, était insignifiante parce que ces composés ne sont ni volatils ni lipophiles (Xu et coll., 2002; Xu et Weisel, 2003).

5.1.1 Analyse des données sur les AHA5

Afin de mieux comprendre comment les données sur les concentrations moyennes d'AHA5 dans les eaux de surface variaient et de voir s'il y avait des écarts importants suivant la taille de la collectivité, on a analysé des données de surveillance provinciales et territoriales de 1990 à 2004*. On a calculé les valeurs moyennes d'AHA5 pour chaque localité en se fondant sur des données (n = 1 à 24) fournies par saison (janvier-mars, avril-juin, juillet-septembre, octobre-décembre) pour la période de 1999 à 2004*. Vu qu'elles étaient rares, les données utilisées

* Les données de la Nouvelle-Écosse portent sur 2005 uniquement.

n'étaient pas nécessairement des moyennes trimestrielles; certaines localités disposaient de données pour une saison seulement, alors que d'autres possédaient des données sur un grand nombre de saisons. Le lieu d'échantillonnage entre les sites variait également.

5.1.1.1 Collectivités de plus de 5 000 personnes

Santé Canada a reçu des données sur les AHA de 135 usines de traitement de l'eau (réseaux de distribution) desservant des collectivités de plus de 5 000 personnes, ce qui représentait une population totale de quelque 19,3 millions de personnes. La majorité de ces réseaux étaient situés en Ontario, au Québec, en Nouvelle-Écosse et à Terre-Neuve-et-Labrador, avec quelques usines de traitement en Alberta, en Colombie-Britannique, au Manitoba, en Saskatchewan et au Yukon. Parmi ces installations, 88 % présentaient des concentrations moyennes d'AHA5 inférieures à 80 µg/L, tandis que 12 % dépassaient ce niveau (tableau 4). En moyenne, le DCA représentait 46 % de la concentration totale d'AHA5. Dans un pourcentage important de réseaux (26 %), toutefois, le DCA représentait de 50 à 59 % des AHA5.

Tableau 4 : Concentrations moyennes d'AHA totaux inférieures et supérieures à 80 µg/L dans les réseaux de distribution desservant des collectivités de plus de 5 000 personnes, par province ou territoire

Province/territoire	Nombre de réseaux par province/territoire	Nombre de réseaux avec des concentrations d'AHA5 < 80 µg/L	Nombre de réseaux avec des concentrations d'AHA5 > 80 µg/L
Alberta	4	4	0
Colombie-Britannique	5	5	0
Manitoba	1	0	1
Terre-Neuve-et-Labrador	10	5	5
Nouvelle-Écosse	13	11	2
Ontario	74	71	3
Québec	27	23	4
Saskatchewan	1	1	0
Yukon	1	1	0
Nombre total de réseaux	135	119	16
%		88	12

5.1.1.2 Collectivités de moins de 5 000 personnes

Santé Canada a reçu des données sur les AHA de 312 réseaux desservant des collectivités de moins de 5 000 personnes, pour une population totale de quelque 333 300 personnes. Les réseaux se trouvaient en Ontario, au Québec, en Nouvelle-Écosse et à Terre-Neuve-et-Labrador.

56 % des réseaux présentaient des concentrations moyennes d'AHA5 inférieures à 80 µg/L, tandis que 44 % dépassaient ce niveau. En moyenne, le DCA représentait 42 % des AHA5 totaux. Toutefois, pour un pourcentage important des usines de traitement de l'eau (25 %), le DCA représentait de 50 à 59 % des AHA5.

Tableau 5 : Concentrations moyennes d'AHA totaux inférieures et supérieures à 80 µg/L dans des réseaux de distribution desservant des collectivités de moins de 5 000 personnes, par province

Province	Nombre de réseaux par province	Nombre de réseaux avec des concentrations d'AHA5 < 80 µg/L	Nombre de réseaux avec des concentrations d'AHA5 > 80 µg/L
Terre-Neuve-et-Labrador	220	108	112
Nouvelle-Écosse	38	22	16
Ontario	32	31	1
Québec	27	16	11
Nombre total de réseaux	312	174	138
%		56	44

5.2 Air

On a signalé que des gaz brûlés d'incinérateurs municipaux renfermaient de 0,37 à 3,7 µg de TCA/m³ et de 3,2 à 7,8 µg de MCA/m³ (Mowrer et Nordin, 1987).

Les échantillons d'air prélevés en milieu rural en Écosse et dans les Pays-Bas contenaient des concentrations de DCA et de TCA de ≤0,0007 µg/m³ (Heal et coll., 2003; Peters, 2003), tandis que les mesures de particules atmosphériques portant sur le MCA, le DCA et le TCA à Athènes en Grèce ont varié de 0,01 à 2,01 ng/m³, de 0,0006 à 0,46 ng/m³ et de 0,0009 à 0,125 ng/m³, respectivement (Bakeas et coll., 2003).

La détection d'acide chloroacétique dans l'eau de pluie en indique la présence dans l'atmosphère. Reimann et coll. (1996) ont signalé les concentrations suivantes dans l'eau de pluie : MCA, 0,05 à 9 µg/L; DCA, 0,05 à 4 µg/L; et TCA, 0,01 à 1 µg/L. L'eau de pluie en Allemagne contenait 1,35 µg de DCA/L et de 0,1 à 20 µg de TCA/L (CIRC, 1995). Sidebottom et Franklin (1996) ont constaté que les concentrations de TCA dans l'eau de pluie en régions éloignées (Antarctique, Arctique et régions subarctiques) variaient en général de 10 à 100 ng/L.

Il n'y avait pas de renseignements disponibles sur l'exposition au MBA ou au DBA dans l'air (EPA des États-Unis, 2003b). Il n'y avait pas non plus de données canadiennes disponibles.

5.3 Aliments

On suppose qu'il est possible de trouver du MCA, du DCA et du TCA dans la viande et d'autres produits alimentaires (EPA des États-Unis, 2003b). Leur présence serait attribuable à l'utilisation de chlore dans la production et la transformation des aliments, notamment la

désinfection des poulets, la transformation des produits de la mer, de la volaille et de la viande rouge, la désinfection du matériel et des récipients et l'oxydation et le blanchiment dans l'industrie de la farine (EPA des États-Unis, 1994).

Le MCA et le TCA peuvent provenir de l'eau de cuisson (Raymer et coll., 2001). Les données indiquent en outre qu'il se peut que les végétaux puissent absorber le TCA par les racines ou par les feuilles, qui l'absorbent elles-mêmes de l'air (Schroll et coll., 1994; Sutinen et coll., 1995). On a trouvé du TCA dans des aliments (légumes et fruits) à des concentrations de 0,1 à 0,19 mg/kg après irrigation (Demint et coll., 1975). Reimann et coll. (1996) ont analysé les concentrations de MCA, de DCA et de TCA dans un nombre limité d'échantillons de plusieurs légumes, fruits et céréales, ainsi que de bières. Les concentrations de MCA variaient de <0,7 à 5,3 µg/kg dans les légumes, de 1,7 à 13,2 µg/kg dans les céréales, de 2,3 à 11,8 µg/kg dans la farine et le pain, et de 0,2 à 2,6 µg/L dans la bière. Les concentrations de DCA variaient de <0,9 à 3,5 µg/kg dans les légumes, de <0,6 à 11,1 µg/kg dans les céréales, de 0,8 à 19,8 µg/kg dans la farine et le pain et de 1,5 à 15,2 µg/L dans la bière. Les concentrations de TCA variaient de <0,2 à 5,9 µg/kg dans les légumes et de <1,6 à 4,1 µg/kg dans les céréales. Elles n'ont pas atteint la limite de détection de 1,5 µg/kg dans le pain et l'on n'a pas analysé la farine ni la bière pour y déceler la présence de TCA. Aucun de ces composés n'a été détecté dans les fruits ou les tomates.

On n'a pas trouvé d'information sur les concentrations de MBA ou de DBA dans les aliments (EPA des États-Unis, 2003b).

5.4 Contribution de l'eau potable à l'exposition totale

Les données sur les concentrations d'AHA5 montrent que l'eau potable pourrait être une source importante de ces composés. Même si les données sur l'air et les aliments indiquent que ces milieux sont aussi des sources possibles d'AHA5, elles ne permettent pas de quantifier la contribution relative avec une certitude raisonnable. On peut donc utiliser une valeur par défaut de 20 % pour représenter la contribution de l'eau potable à la dose journalière totale. L'Environmental Protection Agency des États-Unis (U.S. EPA, 2003b) a tiré une conclusion semblable quant au manque de données au sujet de l'air et des aliments et a choisi comme contribution relative par défaut de la source une valeur de 20 % dans le cas du MCA et du TCA. On n'a affecté aucune valeur pour la contribution relative de la source au DCA et au DBA spécifiquement, parce qu'ils sont classés comme cancérigènes.

6.0 Méthodes d'analyse

Les AHA sont des composés organiques relativement non volatils et hydrophiles. À cause de ces caractéristiques, les méthodes d'analyse courantes (p. ex. purge et piégeage, espace de tête et extraction liquide-liquide) sont moins efficaces pour la séparation des AHA. Afin de faciliter l'analyse par chromatographie en phase gazeuse avec détecteurs à capture d'électrons (CG/DCE), il faut transformer chimiquement ces acides en esters de méthyle (AHA méthylés).

Trois méthodes de l'U.S. EPA (Méthode EPA 552.1, Méthode EPA 552.2 et Méthode EPA 552.3) sont approuvées pour mesurer les AHA5 dans l'eau potable (U.S. EPA, 1992, 1995, 2003d). Les limites de détection de ces méthodes (LDM) varient en fonction de l'analyte mesuré, comme l'indique le tableau 6. L'U.S. EPA reconnaît aussi la méthode normalisée 6251B

(APHA et coll., 2005) de l'American Public Health Association (APHA) comme équivalent des méthodes normalisées de l'U.S. EPA pour mesurer les AHA5 dans l'eau potable (U.S. EPA (2003a). Toutes les méthodes comprennent les étapes d'extraction de l'échantillon, de méthylation et d'analyse CG/DCE (sur colonne capillaire).

La méthode 552.1 de l'EPA (U.S. EPA, 1992) emploie l'extraction en phase solide par résines échangeuses d'ions. La méthode 552.2 de l'EPA (U.S. EPA, 1995) et la méthode normalisée 6251B (APHA et coll., 2005) de l'APHA utilisent toutes deux l'extraction liquide-liquide microscopique au moyen d'éther méthyltertiobutylique (MTBE) en milieu acide. On ajoute du sulfate de sodium et de l'acide sulfurique aux échantillons pour accroître l'efficacité de l'extraction. La Méthode EPA 552.3 (U.S. EPA, 2003e) offre la possibilité d'effectuer une extraction en milieu acide à l'aide soit du MTBE soit de l'éther de *tert*-amyle et de méthyle (TAME) avant d'ajouter le méthanol acide à l'extrait, puis de chauffer.

Le tableau 6 résume les LDM et les limites pratiques de l'analyse quantitative (LPAQ).

Tableau 6 : Limites de détection et limites pratiques de l'analyse quantitative des diverses méthodes d'analyse des AHA

Analyte	Méthode EPA 552.1		Méthode EPA 552.2		Méthode EPA 552.3		Méthode APHA normalisée 6251B	
	LDM (µg/L) ^a	LPAQ (µg/L)	LDM (µg/L) ^b	LPAQ (µg/L)	LDM (µg/L) ^c	LPAQ (µg/L)	LDM (µg/L) ^d	LPAQ (µg/L)
MCA	0,21	2	0,273	2,5	0,17	1,7	0,082	1
DCA	0,45	5	0,242	2,5	0,020	0,2	0,054	0,6
TCA	0,07	0,7	0,079	0,8	0,019	0,2	0,054	0,6
MBA	0,24	2	0,204	2	0,027	0,3	0,087	0,5
DBA	0,09	1	0,066	0,7	0,012	0,1	0,065	0,6

^a Hodgeson et Becker (1992).

^b Munch et coll. (1995).

^c U.S. EPA (2003e).

^d APHA et coll. (2005).

7.0 Techniques de traitement

Même si la formation d'AHA dans l'eau est en grande partie fonction de la quantité de composés organiques présents dans l'eau et de la durée de leur contact avec le chlore, il importe de reconnaître que l'utilisation de la chloration et d'autres procédés de désinfection a fait à peu près disparaître les maladies microbiennes d'origine hydrique. Pour réduire les concentrations d'AHA dans l'eau prête au débit, il est important de caractériser l'eau de la source d'approvisionnement afin de garantir l'utilisation d'un procédé de traitement optimal pour l'élimination des précurseurs.

7.1 Traitement à l'échelle municipale

Il existe trois façons de limiter les concentrations d'AHA dans l'eau potable traitée par une municipalité :

- Traitement de l'eau pour éliminer les précurseurs des AHA avant la désinfection;
- Utilisation d'autres désinfectants et stratégies de désinfection;
- Traitement de l'eau pour en éliminer les AHA après leur formation.

La majorité des changements qui se produisent dans l'industrie de l'eau portent maintenant avant tout sur les stratégies d'élimination des précurseurs des SPD avant la désinfection et sur l'utilisation d'autres désinfectants et stratégies de désinfection.

7.1.1 Élimination des précurseurs avant la désinfection municipale

L'élimination des précurseurs organiques constitue la façon la plus efficace de réduire les concentrations de tous les SPD, y compris les AHA, dans l'eau prête au débit (U.S. EPA, 1999c; Reid Crowther & Partners Ltd., 2000). Ces précurseurs comprennent les composés organiques synthétiques et les MON qui peuvent réagir avec des désinfectants pour former des AHA. L'élimination des précurseurs des AHA réduira aussi les concentrations d'AHA qui se forment (Reid Crowther & Partners Ltd., 2000). Les techniques traditionnelles de traitement de l'eau à l'échelon municipal (coagulation, sédimentation, flottation par air dissous, adoucissement par précipitation, filtration) peuvent réduire les quantités de précurseurs des AHA mais ne réussissent pas à éliminer ces derniers une fois qu'ils sont formés. Le charbon actif en grains (CAG), les membranes et les systèmes de biofiltration à l'ozone peuvent aussi éliminer les matières organiques de l'eau. L'U.S. EPA a identifié les techniques d'élimination des précurseurs telles que le CAG et la filtration sur membrane, en particulier la nanofiltration, comme étant les meilleures techniques disponibles pour limiter la formation de SPD (U.S. EPA, 2005b).

On peut utiliser le permanganate de potassium pour oxyder des précurseurs organiques à l'entrée de l'usine de traitement, ce qui réduit au minimum la formation de sous-produits à l'étape de la désinfection (U.S. EPA, 1999a). On étudie actuellement l'utilisation de l'ozone pour oxyder les précurseurs. Les premiers travaux ont démontré que les effets de l'ozonation, avant la chloration, dépendaient des caractéristiques du traitement et de la qualité de l'eau brute et étaient donc imprévisibles. La dose, le pH, l'alcalinité et la nature des matières organiques présentes dans l'eau constituent les principales variables qui semblent déterminer l'effet de l'ozone. On a démontré que l'ozone réussissait à réduire les précurseurs lorsque le pH est faible. Toutefois, à des pH de plus de 7,5, il peut augmenter la production des précurseurs de SPCD (U.S. EPA, 1999a).

7.1.2 Autres stratégies de désinfection municipales

Le recours à d'autres désinfectants comme les chloramines (désinfection secondaire seulement), l'ozone (désinfection primaire seulement) et le dioxyde de chlore (désinfection primaire et secondaire) est à la hausse. On a toutefois démontré que chacune de ces méthodes possibles produisait sa propre série de SPD. Les combinaisons optimisées de désinfectants peuvent aider à contrôler la formation d'AHA. La préozonation est possible dans le cas des sources d'eau où le niveau de turbidité n'atteint pas 10 unités de turbidité néphélométrique

(uTN) et où les concentrations de bromure sont inférieures à 0,01 mg/L, afin de limiter le plus possible la formation de bromate (Reid Crowther & Partners Ltd., 2000). Les rayons ultraviolets (UV) constituent un autre moyen de désinfection. Comme la désinfection aux UV dépend de la transmission de lumière aux microbes, il faut tenir compte dans la conception du système des caractéristiques de qualité de l'eau qui ont un effet sur la transmittance des UV. L'irradiation aux UV aux doses et longueurs d'ondes habituelles n'a pas d'effet sur la formation d'AHA au cours des étapes subséquentes de chloration ou de chloramination (Reid Crowther & Partners Ltd., 2000). La désinfection à l'ozone ou aux UV ne laisse pas de désinfectant résiduel et il faut donc utiliser ces deux méthodes avec un désinfectant secondaire afin de maintenir une concentration résiduelle dans le réseau de distribution.

On recommande que tout changement apporté au procédé de traitement, notamment le remplacement du désinfectant, s'accompagne d'une surveillance étroite des concentrations de plomb dans l'eau distribuée. On a constaté qu'un changement de désinfectant influait sur les concentrations de plomb au robinet; à Washington, D.C., par exemple, le passage du chlore aux chloramines a contribué à accroître grandement les concentrations de plomb dans l'eau potable distribuée. Lorsque le chlore, un puissant oxydant, est employé comme désinfectant, les incrustations de dioxyde de plomb formées dans les tuyaux du réseau de distribution atteignent un équilibre dynamique dans le réseau. À Washington, D.C., le remplacement du chlore par les chloramines a réduit le potentiel d'oxydo-réduction de l'eau distribuée et déstabilisé les incrustations de dioxyde de plomb, ce qui a augmenté la lixiviation du plomb (Schock et Giani, 2004). Des expériences subséquentes en laboratoire effectuées par Edwards et Dudi (2004) et Lytle et Schock (2005) ont confirmé que des dépôts de dioxyde de plomb pourraient se former facilement puis être déstabilisés en quelques semaines ou mois dans les conditions réalistes de pH, de potentiel d'oxydo-réduction et d'alcalinité d'un réseau de distribution.

7.1.3 *Élimination des AHA après leur formation*

Même si l'on considère que l'élimination des précurseurs constitue la façon la plus efficace de réduire les concentrations d'AHA, il est aussi possible d'éliminer les AHA eux-mêmes. On utilise généralement l'adsorption sur charbon actif pour éliminer des composés organiques comme les AHA de l'eau potable. Cette méthode consiste à pomper de l'eau sur un lit de charbon actif auquel les molécules d'AHA se fixent (sont adsorbées). Si le lit de filtrage au charbon actif est assez profond pour permettre un contact suffisamment long, il peut réussir à éliminer les AHA de l'eau potable. La biofiltration peut être un moyen efficace d'éliminer les matières organiques biodégradables et les SPD biodégradables de l'eau. Le CAG, l'antracite, le sable et le grenat sont des milieux courants propices à la colonisation par des bactéries et peuvent servir de filtres biologiques. L'information sur l'utilisation de la biofiltration pour éliminer les AHA est limitée, même si des travaux ont démontré que le CAG (charbon biologiquement actif) colonisé par des bactéries constituait un moyen efficace d'éliminer les AHA (Xie, 2004).

7.2 **Traitement à l'échelle résidentielle**

En général, il n'est pas nécessaire d'utiliser des dispositifs de traitement de l'eau potable lorsque l'eau est traitée par la municipalité. Dans les cas où le traitement municipal produit de

faibles concentrations d'AHA dans l'eau potable, des techniques de traitement résidentiel au point d'entrée ou au point d'utilisation, telles que les systèmes au charbon actif, à osmose inverse ou à distillation peuvent éliminer les AHA de l'eau potable. Pour le moment, il n'y a toutefois aucun dispositif de traitement de l'eau potable spécifiquement homologué pour l'élimination des AHA.

NSF International (NSF) a établi plusieurs normes pour des dispositifs résidentiels de traitement de l'eau conçus pour réduire les concentrations de divers types de contaminants dans l'eau potable, mais aucune norme NSF n'inclut actuellement les AHA. Les recherches en cours dans les secteurs privé et public visent à tester et à adopter des méthodes efficaces de réduction des concentrations d'AHA dans l'eau potable. Les produits qui utilisent des techniques d'adsorption ou d'osmose inverse peuvent perdre leur capacité d'élimination avec l'usage et le temps et il faut les entretenir ou les remplacer. Les consommateurs devraient vérifier la longévité prévue des milieux d'adsorption ou de la membrane de leur dispositif de traitement en consultant les recommandations du fabricant et en procédant à l'entretien requis.

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau potable, mais conseille vivement aux consommateurs de n'utiliser que les dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de NSF et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à assurer la salubrité de l'eau potable en aidant à garantir l'innocuité des matériaux et l'efficacité des produits qui entrent en contact avec elle. Les organismes de certification garantissent qu'un produit ou service est conforme aux normes en vigueur et doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN). Au Canada, le CCN a accrédité les organismes suivants, qu'il autorise ainsi à homologuer les dispositifs de traitement de l'eau potable qui satisfont aux normes susmentionnées de NSF et de l'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.

8.0 Cinétique et métabolisme

Dans les études suivantes et celles de sections subséquentes, on a administré des AHA sous forme d'acide libre, de sel de sodium ou de solution neutralisée, selon la méthodologie utilisée. Le sel de sodium et les solutions neutralisées d'AHA entraînent tous deux la formation de sel et seront désignés, par exemple, par l'expression « MCA (sel de sodium) ». L'acide libre sera désigné, par exemple, par l'expression « MCA (acide) ». On indiquera la forme d'AHA utilisée dans chaque étude parce qu'elle peut influencer sur les effets constatés dans les réseaux analysés. Lorsqu'on indique dans les études suivantes que l'AHA a été neutralisé, on sous-entend que la base utilisée pour ajuster le pH est l'hydroxyde de sodium. Lorsqu'on a utilisé une autre base, on l'indiquera dans la description de l'étude.

8.1 Absorption

8.1.1 Acide monochloroacétique

Des expériences réalisées avec des solutions tamponnées de MCA à un pH de 7 et appliquées sur la peau humaine au moyen de chambres de diffusion *in vitro* n'ont pas démontré d'absorption importante par voie cutanée (Xu et coll., 2002). Les auteurs ont déclaré que l'ionisation constituait peut-être le principal facteur limitant la perméabilité des AHA.

L'ECETOC (1999) a signalé que le MCA administré par voie orale à des rats ou des souris était absorbé rapidement et de façon importante.

8.1.2 Acide dichloroacétique

Le DCA est aussi absorbé facilement dans le sang à partir du tractus gastro-intestinal à la suite d'une exposition par voie orale, tant chez les rats que chez les humains (Stacpoole et coll., 1987, 1998a; James et coll., 1998; Schultz et coll., 1999). L'absorption cutanée chez les humains est mineure tant *in vivo* (Kim et Weisel, 1998) qu'*in vitro* (lorsqu'on utilise des chambres de diffusion et une solution tamponnée de DCA) (Xu et coll., 2002). Le DCA existe principalement sous forme ionique dans l'eau potable et l'eau de piscine maintenue à un pH neutre (Kim et Weisel, 1998), ce qui en limite l'absorption cutanée (Xu et coll., 2002).

8.1.3 Acide trichloroacétique

Le TCA est facilement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal après une exposition par voie orale, tant chez les rats que chez les humains (Kim et Weisel, 1998; Schultz et coll., 1999). Chez les rats, la concentration sanguine de TCA à la suite d'une ingestion orale a atteint son maximum environ deux heures après l'administration de la dose (Schultz et coll., 1999). Aucun signe d'absorption importante de TCA par voie cutanée n'a été relevé chez les humains, que ce soit *in vivo* (Kim et Weisel, 1998) ou lorsqu'on utilise des chambres de diffusion *in vitro* (Xu et coll., 2002).

8.1.4 Acide monobromoacétique

On n'a pas entrepris d'études précises pour mesurer l'absorption de MBA par différentes voies d'exposition, mais des études sur l'exposition orale aiguë ont montré que le MBA était absorbé et avait des effets indésirables (voir la section 10.1).

8.1.5 Acide dibromoacétique

Le DBA est absorbé rapidement dans le sang à partir du tractus gastro-intestinal à la suite d'une exposition par voie orale chez les rats. Sa concentration dans le sang atteint son maximum environ une heure après l'administration de la dose (Schultz et coll., 1999). Schultz et coll. (1999) ont estimé la biodisponibilité orale du DBA (en se fondant sur une seule dose importante) à 30 % seulement, ce qui est peut-être attribuable, selon eux, à un métabolisme de premier passage. On n'a pas utilisé d'autres doses pour confirmer cette valeur.

D'autres études de courte durée (Linder et coll., 1994a,b, 1995, 1997b; Parrish et coll., 1996; Cummings et Hedge, 1998; Vetter et coll., 1998; NTP, 1999b) font état d'effets sur le foie, les reins, la rate et l'appareil reproducteur mâle, ce qui démontre que le DBA est suffisamment absorbé pour causer des effets indésirables.

Rien n'indique qu'il y ait une absorption importante du DBA par voie cutanée à un pH de 7 lorsqu'on utilise des chambres de diffusion *in vitro* (Xu et coll., 2002). Les auteurs ont déclaré que l'ionisation constituait peut-être le principal facteur limitant la perméabilité des AHA, y compris le DBA.

8.2 Métabolisme

8.2.1 Acide monochloroacétique

On a proposé deux voies différentes pour la dissociation du MCA dans des systèmes biologiques (ECETOC, 1999) :

- Formation de S-carboxyméthyl-glutathion et, par la suite, de S-carboxyméthyl-cystéine, métabolisée à son tour en acide thiodiacétique (voie principale);
 - Formation d'acide glycolique à la suite de l'hydrolyse de la liaison C-Cl; oxydation subséquente qui entraîne la formation d'acide oxalique et de dioxyde de carbone.
- On a également suggéré d'autres voies métaboliques comme la déshalogénéation qui mène à la formation d'oxalate et de glycine ou la déshalogénéation et la réduction en acide thiodiacétique par la conjugaison avec le glutathion (Bhat et coll., 1990). On a aussi signalé que le MCA (acide) se fixait aux lipides (Yllner, 1971; Bhat et Ansari, 1989; Kaphalia et coll., 1992).

8.2.2 Acide dichloroacétique

La déchloration oxydative qui forme du glyoxylate constitue la principale voie métabolique du DCA (Keys et coll., 2004). Le glyoxylate peut être biotransformé 1) en oxalate (par oxydation), 2) en glycine (par transamination) et, par la suite, en conjugués de glycine comme la sérine ou le 5,10-méthylène tétrahydrofolate ou 3) en glycolate (par réduction), tous ces métabolites étant excrétés en quantités variables dans l'urine (Stacpoole, 1989; James et coll., 1998; Stacpoole et coll., 1998a; U.S. EPA, 2003c). Une partie du DCA est aussi convertie en dioxyde de carbone et éliminée par l'air exhalé (James et coll., 1998). Le DCA peut également être métabolisé par déchloration réductrice pour former du MCA et, par la suite, du thiodiacétate (James et coll., 1998).

L'enzyme qui catalyse au départ l'oxygénation du DCA dépendante du glutathion est la glutathion S-transférase-zêta (GST-zêta), que l'on trouve principalement dans le cytosol (Tong et coll., 1998a,b). Le métabolisme du DCA présente des différences appréciables entre les espèces.

Les demi-vies du DCA chez la souris et le rat à la suite de l'administration d'une dose orale étaient de 1,5 et 0,9 heure, respectivement (Larson et Bull, 1992). On a également montré que des doses répétées de DCA entraînaient une augmentation de la demi-vie dans le plasma aussi bien chez les rats que chez les êtres humains (Anderson et coll., 1999).

Des études de toxicocinétique indiquent que le DCA peut inhiber son propre métabolisme (c'est ce qu'on appelle aussi une inhibition suicide) en inactivant de façon irréversible l'enzyme GST-zêta (U.S. EPA, 2003c; Keys et coll., 2004). On a démontré qu'un traitement antérieur au DCA inhibait la clairance métabolique de doses subséquentes de DCA chez les rats (James et coll., 1998), les souris (Schultz et coll., 2002) et les êtres humains (Curry et coll., 1985; Stacpoole et coll., 1998a).

Des différences observées au niveau de l'activité de la GST-zêta étaient liées à l'espèce et à l'âge. Le taux relatif de transformation du DCA était plus élevé dans le cytosol de souris et de rat que dans le cytosol hépatique humain (Tong et coll., 1998a). On a constaté, chez les jeunes souris, une réduction du métabolisme hépatique conjuguée à une diminution de la concentration de GST-zêta immunoréactive, alors que chez des souris âgées, les concentrations de cette protéine ne changeaient pas (Schultz et coll., 2002).

Des modèles pharmacocinétiques créés pour aider à estimer les concentrations de DCA dans le foie peuvent être utiles pour préciser la dose-réponse tissulaire dans le cas des tumeurs du foie. Ces modèles sont toutefois limités, car ils peuvent produire des estimations des concentrations dans le foie seulement lorsque le métabolisme n'est pas inhibé ou qu'il est inhibé à son maximum. Une inhibition partielle est difficile à modéliser puisque les concentrations peuvent varier selon l'activité de la GST-zêta (U.S. EPA, 2003c).

On a établi un lien entre des effets cancérigènes et génotoxiques et des doses élevées de DCA lorsque le métabolisme de ce dernier était inhibé (U.S. EPA, 2003c).

Comme l'a signalé l'U.S. EPA (2003c) dans son *Toxicological Review of DCA*, de nombreuses questions demeurent encore sans réponse en ce qui concerne le métabolisme du DCA; on ignore notamment s'il joue un rôle dans la toxicité chez les animaux de laboratoire et les humains et s'il existe plus d'une voie métabolique.

8.2.3 Acide trichloroacétique

Le foie métabolise une proportion relativement faible du TCA. On a observé la formation de dioxyde de carbone, d'acide glyoxylique, d'acide oxalique, d'acide glycolique et de DCA chez les rats et les souris à la suite de l'administration par voie orale de TCA (neutralisé) radiomarqué. Le TCA serait, semble-t-il, métabolisé par déshalogénéation réductrice en DCA (Larson et Bull, 1992). On a proposé comme voie métabolique une déshalogénéation réductrice plus poussée du DCA en MCA et, finalement, en thiodiglycolate (Bull, 2000). D'autres chercheurs ont toutefois avancé qu'on a peut-être exagéré le métabolisme de la transformation en DCA au cours d'études antérieures, parce que des méthodologies d'analyse transforment le TCA en DCA en raison de la présence d'un réactif (Ketcha et coll., 1996; Lash et coll., 2000).

8.2.4 Acide monobromoacétique

Dans le cadre d'une étude de plus grande envergure sur le métabolisme (Jones et Wells, 1981), on a administré à un groupe de trois rats mâles Sprague-Dawley du MBA (sel de sodium) par voie orale (dose équivalant à 50 mg de MBA/kg p.c.) et recueilli leur urine pendant 24 heures. Les sujets ont excrété du MBA inchangé dans l'urine dans les 24 heures, ainsi que de la N-acétyl-S-(carboxyméthyl)cystéine. On n'a pas fourni d'autres détails dans l'étude.

8.2.5 Acide dibromoacétique

Une étude sur le métabolisme *in vitro* réalisée par Tong et coll. (1998a) a démontré que l'enzyme GST-zêta catalysait l'oxygénation du DBA en acide glyoxylique, voie qui est semblable à celle du DCA. L'OMS (2004c) a signalé que l'acide glyoxylique pouvait être métabolisé en glycine, glycolate, dioxyde de carbone ou acide oxalique, selon une étude réalisée par Stacpoole et coll. (1998b).

8.3 Distribution

8.3.1 Acide monochloroacétique

Après l'administration par voie orale d'une seule dose toxique (225 mg/kg p.c.) de MCA (acide) à des rats, les concentrations sont demeurées initialement inférieures à celles mesurées après l'administration d'une dose subchronique (10 mg/kg), parce que la majeure partie de la dose toxique est demeurée dans l'estomac pendant une période pouvant aller jusqu'à huit heures (un spasme du sphincter pylorique a bloqué tout flux pendant plusieurs heures) (Saghir et Rozman, 2003).

Kaphalia et coll. (1992) ont constaté que le foie, les reins, l'intestin et la rate étaient les organes qui contenaient les plus fortes concentrations de MCA lorsque ce dernier était administré par voie orale (sous forme d'acide) à des rats en une seule dose.

8.3.2 Acide dichloroacétique

Lorsqu'il est administré par gavage, le DCA atteint d'abord le foie et les muscles, puis passe ensuite à d'autres organes cibles (Evans, 1982; James et coll., 1998). James et coll. (1998) ont administré à de jeunes rats adultes, par voie orale, une seule dose radiomarquée de DCA (sel de sodium), qui a atteint principalement les muscles (11,9 %), le foie (6,19 %), le tractus gastro-intestinal (3,74 %), les tissus adipeux (3,87 %) et les reins (0,53 %). D'autres tissus, y compris le plasma, la rate, le cœur, la peau, les os, le cerveau, les poumons et les testicules, ont absorbé 9,5 % de la dose administrée. On a relevé que le DCA se fixait peu au plasma lorsqu'il était administré par voie intraveineuse (Schultz et coll., 1999). Schultz et coll. (1999) ont noté que la lipophilie du DCA était faible lorsqu'on la mesurait à un pH voisin de celui du sang (pH 7,4), ce qui indique que le DCA n'aurait pas tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux.

8.3.3 Acide trichloroacétique

Administré par voie orale et intraveineuse à des rats, le TCA semble se fixer de façon importante aux protéines du plasma et atteint aussi le foie (Templin et coll., 1993; Schultz et coll., 1999; Yu et coll., 2000). Comme il se fixe dans une large mesure au plasma, seul le TCA libre est disponible pour absorption et élimination dans les tissus (Yu et coll., 2000). La fixation aux protéines du plasma variait entre les espèces et était la plus importante chez les êtres humains (Lumpkin et coll., 2003).

8.3.4 Acide monobromoacétique

On n'a pas entrepris d'études spécifiques pour mesurer la distribution du MBA dans les divers tissus selon les différentes voies d'exposition, mais des études sur l'exposition aiguë par voie orale ont montré que le MBA était absorbé et avait des effets indésirables (voir la section 10.1).

8.3.5 Acide dibromoacétique

Au cours d'une étude sur la reproduction et le développement visant à établir la plage de toxicité (Christian et coll., 2001), on a détecté la présence de DBA (acide) dans le plasma de rats Sprague-Dawley mâles et femelles après son administration dans de l'eau potable désionisée. On n'a pas détecté de DBA dans le plasma de souris B6C3F1 femelles auxquelles on a administré du

DBA dans l'eau potable pendant 28 jours (NTP, 1999b), ce qui peut être attribuable à un métabolisme et à une excrétion importants, et non à une absorption limitée (U.S. EPA, 2005a). Des concentrations détectables et quantifiables de DBA ont été relevées dans le placenta, le liquide amniotique et le lait (Christian et coll., 2001). Selon Christian et coll. (2001), il n'y avait aucune accumulation apparente de DBA. On a aussi détecté du DBA dans le liquide interstitiel testiculaire lorsqu'on a administré à des rats Sprague-Dawley mâles (dont le nombre n'était pas précisé), par gavage pendant cinq jours, 250 mg de DBA/kg p.c. (neutralisé) (Holmes et coll., 2001). La concentration de DBA a atteint son point culminant après 30 minutes et sa demi-vie était de 1,5 heure.

La lipophilie du DBA était faible lorsqu'elle était mesurée à un pH voisin de celui du sang (pH 7,4), ce qui indique que le DBA n'aurait pas tendance à s'accumuler dans les tissus adipeux. Le DBA administré par voie intraveineuse se fixe aussi peu au plasma (Schultz et coll., 1999).

8.4 Excrétion

8.4.1 Acide monochloroacétique

L'urine constitue la principale voie d'élimination du MCA chez des rats ayant reçu une dose de MCA (acide) par voie orale ou cutanée (Saghir et Rozman, 2003). Les rats ayant ingéré une seule dose de MCA (acide) par voie orale en ont excrété dans l'urine environ 90 % en 24 heures (Kaphalia et coll., 1992).

8.4.2 Acide dichloroacétique

Une bonne part du DCA éliminé est inchangé ou transformé par le métabolisme, principalement dans l'air expiré ou dans l'urine. Dans l'urine de rongeurs, la quantité éliminée sous forme de DCA non métabolisé ou de métabolites varie en fonction de la dose. À faible dose, le DCA est éliminé presque complètement dans l'urine sous forme de métabolites; à des doses plus fortes ou répétées, le pourcentage de DCA non métabolisé est plus élevé (Lukas et coll., 1980; Lin et coll., 1993; Gonzalez-Leon et coll., 1997; Cornett et coll., 1999), ce qui peut être attribuable à l'inhibition de son métabolisme. Chez les rongeurs et les êtres humains, les concentrations de métabolites dans l'urine varient.

Le DCA est aussi éliminé par les poumons sous forme de dioxyde de carbone, mais les concentrations peuvent différer entre les espèces. Les études réalisées sur des rats et des souris ont montré que le dioxyde de carbone représentait de 24 à 30 % et de 2 à 45 % de la dose totale, respectivement, chez ces deux espèces (Larson et Bull, 1992; Lin et coll., 1993; Xu et coll., 1995). On a récupéré moins de 2 % de DCA dans les matières fécales au cours d'études animales (Larson et Bull, 1992; Lin et coll., 1993).

Le DCA est un métabolite du TCE chez les êtres humains et l'on en a détecté dans le sperme de certains travailleurs exposés au TCE (Forkert et coll., 2003).

8.4.3 Acide trichloroacétique

L'urine est la principale voie d'excrétion du TCA administré par voie orale ou intraveineuse (Templin et coll., 1993; Schultz et coll., 1999; Yu et coll., 2000).

Au cours d'une étude limitée sur le métabolisme, trois volontaires ont ingéré une dose de 3 mg/kg p.c. de TCA (sel de sodium). La demi-vie d'élimination du sang s'est établie à 50,6 heures (Muller et coll., 1974). Au cours d'une étude pilote longitudinale sur l'exposition, Bader et coll. (2005) ont mesuré la demi-vie d'élimination du TCA dans l'urine de cinq volontaires à qui l'on a servi de l'eau du robinet (dont les concentrations de TCA variaient de 50 à 180 µg/L) pendant les deux premières semaines, puis de l'eau en bouteille sans TCA pendant les deux dernières. Les taux individuels d'élimination urinaire du TCA ont varié de 2,1 à 6,3 jours. Le TCA semblait persister plusieurs jours lorsqu'un état stationnaire était presque atteint dans le plasma, reflétant ainsi l'exposition moyenne pendant plusieurs jours. Les auteurs ont conclu que le TCA présent dans le plasma pouvait constituer un biomarqueur viable de l'exposition par l'eau potable.

Comme le TCA est un des principaux métabolites du TCE et du PCE chez les êtres humains (Monster et coll., 1979; CIRC, 1995; ACGIH, 2001; Forkert et coll., 2003), plusieurs études sur le métabolisme ont porté sur la demi-vie des composés d'origine, ainsi que de leurs métabolites, comme le TCA, et ont été incluses dans cet examen.

Après que des volontaires eurent inhalé de 50 à 100 ppm (6 heures par jour pendant 5 à 10 jours) de TCE, la demi-vie d'élimination du TCA dans le sang a varié de 85 à 99 heures, valeur plus élevée que celle qu'on a obtenue à la suite de l'ingestion de TCA (sel de sodium) (Muller et coll., 1974).

Allen et Fisher (1993) ont mis au point un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie pour les êtres humains exposés au TCE qui met l'accent sur le métabolite TCA, et l'ont comparé avec ce qui se produit chez les souris et les rats (Allen et Fisher, 1993). Ils ont constaté que le volume de distribution du TCA était moins important chez l'être humain que chez le rat ou la souris. Le modèle a permis de calculer que chez l'humain, 93 % du TCA total éliminé était excrété tel quel dans l'urine, tandis que le reste pouvait être métabolisé ou éliminé par d'autres voies (Allen et Fisher, 1993).

Dans une autre étude sur l'inhalation, on a analysé les taux d'excrétion comparatifs du PCE inhalé et de ses métabolites chez le rat et l'être humain (Volkel et coll., 1998). La demi-vie moyenne d'élimination du TCA dans l'urine s'élevait à 45,6 heures chez l'humain comparativement à 11,0 heures chez le rat, ce qui indique que le rat élimine le TCA plus rapidement et que l'écart peut être attribuable à des différences au niveau du métabolisme du PCE (Volkel et coll., 1998).

Comme il s'agit d'un des principaux métabolites du TCE et du PCE chez l'être humain, on a utilisé le TCA comme biomarqueur de l'exposition professionnelle à ces produits chimiques (Monster et coll., 1979; CIRC, 1995; ACGIH, 2001; Forkert et coll., 2003). Le TCA est aussi un métabolite du 1,1,1-trichloroéthane, du 1,1,2,2-tétrachloroéthane et de l'hydrate de chloral (CIRC, 1995).

8.4.4 Acide monobromoacétique

On n'a retracé aucune étude sur l'excrétion du MBA.

8.4.5 Acide dibromoacétique

On a trouvé une seule étude sur l'excrétion du DBA. Schultz et coll. (1999) ont exposé des rats à une seule dose de 109 mg de DBA/kg p.c. administrée par voie intraveineuse et ont calculé que la demi-vie d'élimination était de 0,72 heure. Les auteurs ont estimé que la biotransformation constituait la principale voie d'élimination. L'urine et les matières fécales ont contribué très peu à la clairance sanguine totale lorsque du DBA était administré à des rats par voie intraveineuse : moins de 1 % de la clairance totale s'est fait par l'urine et la quantité présente dans les matières fécales était négligeable (Schultz et coll., 1999).

9.0 Effets sur la santé humaine

Une étude cas-témoins limitée en population qui a été réalisée en Nouvelle-Écosse et dans l'est de l'Ontario n'a pas révélé de lien entre l'exposition aux AHA et le risque de mortalité lorsqu'on contrôlait l'exposition aux THM totaux (King et coll., 2005). L'analyse a porté sur 112 mortinaissances et 398 naissances vivantes témoins entre 1999 et 2001. Il n'y avait pas d'autres renseignements spécifiques disponibles sur les effets tératogènes, génésiques ou embryotoxiques des AHA chlorés chez l'être humain (CHEMINFO, 2003a,b,c,d,e). Des études épidémiologiques sur les SPCD ont tenté de déterminer si l'exposition avait des effets sur la reproduction et le développement chez l'être humain (Bove et coll., 1995; Mills et coll., 1998). Il n'y avait pas d'autres renseignements spécifiques disponibles pour évaluer les effets de certains AHA en particulier et on n'a pas distingué non plus ces derniers de façon satisfaisante des nombreux autres sous-produits de la chloration (qui se comptent par centaines, sinon par milliers). Il est donc difficile de déduire un lien de cause à effet entre certains AHA en particulier et des problèmes de reproduction et de développement chez l'être humain en se fondant sur une seule étude d'envergure limitée.

Des études épidémiologiques sur l'incidence du cancer ont porté sur les SPCD mais pas spécifiquement sur les AHA chlorés. Des études descriptives et de cohortes ont également été menées sur le TCE et le PCE. Dans le cadre de la surveillance biologique de l'exposition à ces deux composés, on a mesuré les concentrations urinaires de DCA ou de TCA, que l'on a identifiés comme métabolites de ces deux composés (TCE et PCE) chez l'être humain (CIRC, 1995). On a aussi identifié le TCA comme métabolite d'autres chloroéthanés et chloroéthylènes (ACGIH, 2001).

La plupart des AHA chlorés présents dans l'eau potable (pH de 6 à 9 qui est presque neutre) s'y trouvent presque exclusivement sous forme ionisée (anion) à cause de leur très faible pK_a (PISC, 2000). Les concentrations d'AHA mesurées dans l'eau potable sont très faibles, ce qui signifie que la dilution des AHA dans l'eau potable et la capacité tampon de celle-ci atténueraient en grande partie les caractéristiques irritantes des solutions acides concentrées d'AHA, décrites ci-dessous.

9.1 Acide monochloroacétique

La dose orale létale de MCA (acide) chez l'être humain est probablement de l'ordre de 50 à 500 mg/kg p.c. (Gosselin et coll., 1984). Dans un cas fatal, une fillette de cinq ans a ingéré une cuillerée à thé (5 à 6 mL) d'une solution pour l'élimination des verrues constituée de MCA (acide) à 80 %. Elle a commencé à vomir, s'est évanouie et est morte huit heures plus tard. On a

attribué la cause de la mort à une acidose métabolique et à une arythmie cardiaque. L'autopsie a révélé que le foie était endommagé et que l'estomac présentait des signes d'irritation marquée (Feldhaus et coll., 1993; Rogers, 1995).

Le sel de sodium de MCA n'est pas corrosif pour la peau et il est peu absorbé par la voie cutanée (ECETOC, 2001). Le MCA ne forme pas facilement de vapeur (CHEMINFO, 2003a,b). Aucun cas d'intoxication aiguë par le MCA (sel de sodium) n'a été signalé dans les publications (ECETOC, 2001).

Trois volontaires adultes qui ont bu 300 mL d'une solution aqueuse de MCA (acide) à 0,05 % tous les jours pendant 60 jours (ce qui correspond à 2 mg/kg p.c. par jour) n'ont eu aucun effet indésirable sur la santé (Morrison et Leake, 1941; NTP, 1992). Des solutions diluées de MCA (acide) (c.-à-d. jusqu'à 1 % en solution aqueuse) n'ont pas causé d'irritation de la peau humaine (Morrison et Leake, 1941).

9.2 Acide dichloroacétique

Une neuropathie périphérique (perte de réflexe et faiblesse musculaire) et, dans un cas, une hépatomégalie (foie hypertrophié) sont apparues chez des patients chez lesquels on avait diagnostiqué des troubles génétiques, comme une hypercholestérolémie familiale (trouble commun du métabolisme des lipides associé à un risque élevé de mortalité précoce attribuable à une cardiopathie ischémique) ou divers troubles mitochondriaux, et qui ont suivi de ce fait un traitement quotidien au DCA (sel de sodium) pendant plus de quatre mois (Moore et coll., 1979; Spruijt et coll., 2001; Izumi et coll., 2003).

Un œdème pulmonaire peut se développer chez des personnes exposées en milieu professionnel à un brouillard ou une vapeur concentrés de DCA, plusieurs heures après l'exposition (CHEMINFO, 2003c).

9.3 Acide trichloroacétique

En milieu professionnel, des solutions ou brouillards concentrés de TCA (acide) ont entraîné des effets sur la peau (rougeur, enflure, douleur et éventuellement brûlure) et les yeux (irritation sévère ou lésion corrosive) ou causé des lésions gastro-intestinales attribuables à une ingestion accidentelle (CHEMINFO, 2003d,e). Selon CHEMINFO (2003d,e), la gravité de la lésion (cutanée, orale, oculaire) augmente en fonction de la concentration d'acide et de la durée de l'exposition.

Le TCA n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains (CIRC, 1995). Il n'y avait pas de rapport d'étude disponible sur la mutagénicité *in vivo* chez l'être humain (CHEMINFO, 2003d,e).

On n'a trouvé dans les publications aucune étude de longue durée sur une exposition humaine au TCA (CIRC, 1995; OEHHA, 1999).

9.4 Acide monobromoacétique

Aucune étude révélant des effets sur la santé humaine causés par une exposition au MBA n'a été retracée.

9.5 Acide dibromoacétique

Parmi les études publiées, aucune ne portait sur les effets du DBA sur la santé humaine (PISC, 2000).

10.0 Effets sur la santé chez les animaux de laboratoire et sur les systèmes d'essai *in vitro*

10.1 Toxicité aiguë

Les tableaux 7 et 8 présentent des détails concernant les études disponibles sur la toxicité aiguë par voie orale et cutanée.

Tableau 7: Tableau récapitulatif de données sur la toxicité aiguë de divers composés AHA absorbés par voie orale

Composé	DL ₅₀ orale (mg/kg p.c.) ^a				Observations cliniques
	Rats	Souris	Lapins	Cobayes	
MCA, acide	90,4 pour une solution à 1 % ¹⁾ ; env. 200 pour une solution à 6 % ¹⁾	260 ²⁾	n.d. ^b	n.d.	Apathie, hypoactivité, troubles de l'équilibre, larmolement, dyspnée, cyanose ¹⁾
MCA, sel	76 ³⁾	165-255 ^{3), 4)}	n.d.	80 ³⁾	Apathie, perte de poids ³⁾
DCA, sel	4480 ³⁾	4845-5500 ^{3), 5)}	n.d.	n.d.	Semi-narcose, narcose ³⁾
TCA, acide	400 ⁶⁾	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
TCA, sel	3320-5000 ^{3), 7)}	3640-4870 ^{3), 7), 8)}	4 000 ⁷⁾	n.d.	Semi-narcose, narcose ³⁾
MBA, sel	177 ⁹⁾	n.d.	n.d.	n.d.	Consommation excessive d'eau, hypomobilité, respiration difficile, diarrhée légère ⁹⁾
DBA, sel	1737 ⁹⁾	n.d.	n.d.	n.d.	Consommation excessive d'eau, hypomobilité, respiration difficile, diarrhée légère ⁹⁾

^aRéférences : 1) ECETOC, 1999; 2) Berardi et coll., 1987; 3) Woodard et coll., 1941; 4) Morrison, 1946; 5) Yount et coll., 1982; 6) Tomlin, 1994; 7) WSSA, 1983; 8) Meier et coll., 1997; 9) Linder et coll., 1994a.

^bn.d. = non disponible.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des données sur la toxicité aiguë des divers composés AHA absorbés par voie cutanée

Composé	DL ₅₀ cutanée (mg/kg p.c.) ^a		Observations cliniques
	Rats	Lapins	
MCA, acide	>400 (solution à 5 %) ¹⁾ 305-800 (solution à 40-50 %) ¹⁾ 145 (acide) ²⁾	250 (solution à 50 %) ¹⁾	Apathie, hypoactivité, larmolement, horripilation, halètement, position couchée sur le ventre ¹⁾
MCA, sel	>2000 (aucun décès) ¹⁾	n.d. ^b	Activité réduite, accroupissement, démarche guindée et titubante, respiration irrégulière, râles humides, diarrhée ¹⁾
TCA, sel	>2000 ^{3), 4)}	n.d.	

^a Références : 1) ECETOC, 1999; 2) Saghir et Rozman, 2003; 3) Tomlin, 1994; 4) Hoechst AG, 1974.

^b n.d. = non disponible.

10.2 Exposition de courte durée

10.2.1 Acide monochloroacétique

Au cours d'une étude par gavage d'une durée de 13 semaines, des souris B6C3F1 (20 par sexe et par dose) ont reçu des doses de 0, 25, 50, 100, 150 ou 200 mg/kg p.c. par jour de MCA (sous forme acide dans de l'eau désionisée) cinq jours par semaine. On a soumis cinq souris par dose à des évaluations intermédiaires après quatre et huit semaines de traitement. La mortalité a augmenté uniquement à la dose la plus forte et surtout chez les souris mâles. Le poids corporel moyen final et le gain de poids moyen étaient beaucoup moins élevés chez les femelles qui avaient reçu 200 mg/kg p.c. par jour que chez les sujets témoins. Chez les souris femelles seulement, le poids absolu et relatif du foie a augmenté considérablement à la dose la plus élevée. Les concentrations de cholinestérase ont diminué chez les souris femelles des deux groupes qui avaient reçu les doses les plus élevées. On a constaté à la suite d'un examen histopathologique la présence de vacuolisations cytoplasmiques hépatocellulaires qu'on a associée à un trouble du métabolisme survenant chez les animaux moribonds. Aucun signe de prolifération des peroxysomes dans le foie n'a été relevé. Les auteurs ont fixé la dose sans effet nocif observé (NOAEL) à 100 mg/kg p.c. par jour (Bryant et coll., 1992; NTP, 1992).

Au cours de la même étude, six groupes de rats F344 (20 par sexe et par dose) ont reçu par gavage des doses de 0, 30, 60, 90, 120 ou 150 mg/kg p.c. par jour de MCA (sous forme acide dans de l'eau désionisée) cinq jours par semaine pendant 13 semaines. On a soumis cinq rats par groupe de dose à des évaluations intermédiaires après quatre et huit semaines de traitement. Des effets toxiques ont été observés à toutes les doses. Presque tous les animaux sont morts à une dose de 90 mg/kg p.c. par jour et plus. Le poids relatif du cœur des sujets avait diminué considérablement chez les deux sexes à une dose de 60 mg/kg p.c. par jour et chez les femelles seulement à une dose de 30 mg/kg p.c. par jour. On a observé une augmentation liée à la dose de l'incidence et de la gravité de la cardiomyopathie chez les deux sexes à des doses de 60 mg/kg

p.c. par jour et plus. Chez les rats mâles, le poids relatif du foie et des reins a augmenté à des doses de 30 et 60 mg/kg p.c. par jour. Chez les rats femelles, le poids relatif du foie a augmenté à une dose de 60 mg/kg p.c. par jour seulement. Au cours du traitement, les concentrations d'azote uréique du sang ont grimpé chez les rats mâles ayant reçu des doses de 90 mg/kg p.c. par jour et plus et chez les rats femelles ayant reçu des doses de 60 mg/kg p.c. par jour et plus. Il n'y avait toutefois aucun signe microscopique de lésions des reins ou du foie. On a constaté d'importantes hausses des concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) liées à la dose chez les sujets des deux sexes exposés à des doses de 60 mg/kg p.c. par jour et plus. Le nombre de lymphocytes a diminué à des doses de 30 mg/kg p.c. par jour et plus, mais cette diminution était liée au stress. Les auteurs ont fixé la NOAEL à 30 mg/kg p.c. par jour en se basant sur les effets cardiaques chez les deux sexes (Bryant et coll., 1992; NTP, 1992).

10.2.2 Acide dichloroacétique

Dans une étude sur l'eau potable d'une durée de sept semaines, des rats Sprague-Dawley mâles ont reçu des doses de 50 ou 1 100 mg/kg p.c. par jour de DCA (sel de sodium) (Stacpoole et coll., 1990). Les rats qui avaient reçu une dose élevée présentaient une grande faiblesse des membres postérieurs, mais l'examen au microscope optique des nerfs périphériques n'a pas révélé de changements. On a aussi détecté un déficit de la thiamine à la dose élevée, mesuré par l'activité transcétolase érythrocytaire. On n'a constaté aucun signe clinique ni effet sur l'activité transcétolase à la dose faible. Les auteurs ont déclaré qu'il y avait un lien entre la toxicité constatée chez les rats au cours de cette étude et des signes typiques de déficits en thiamine; ils ont également considéré que la faiblesse des membres postérieurs et autres manifestations neuropathiques d'un déficit chronique en thiamine chez les animaux étaient attribuables à des changements de la structure et du fonctionnement du système nerveux central plutôt que du système nerveux périphérique.

Au cours d'une étude sur l'alimentation d'une durée de 12 semaines, une faiblesse des membres postérieurs et une démarche anormale ont été observées chez des rats Wistar mâles (n = 6) exposés au DCA (neutralisé). Les doses approximatives ont varié de 4 mmol/kg p.c. par jour (516 mg/kg p.c. par jour) au début de l'étude jusqu'à 2,5 mmol/kg p.c. par jour (323 mg/kg p.c. par jour) à la fin de l'étude (Yount et coll., 1982). On a aussi détecté un ralentissement de la conduction nerveuse dans plusieurs nerfs (saphène et moteur), ainsi qu'une diminution du diamètre des nerfs tibiaux. La diminution du gain de poids à la suite d'une réduction de la consommation d'aliments et la présence d'une hépatomégalie sont au nombre des autres effets toxiques enregistrés.

Au cours d'une étude par gavage oral d'une durée de trois mois, on a administré à des rats Sprague-Dawley (10 par sexe et par dose) des doses de 0, 125, 500 ou 2 000 mg/kg p.c. par jour de DCA (sel de sodium) et on a laissé une période de récupération de quatre semaines à cinq rats par sexe traités aux doses de 0 ou 2 000 mg/kg p.c. par jour (Katz et coll., 1981). Deux rats de chaque sexe ayant reçu la dose élevée sont morts. Il y a eu paralysie des membres postérieurs chez 27 % des rats des deux sexes qui avaient reçu la dose élevée. Chez les sujets du groupe ayant bénéficié de quatre semaines pour se rétablir, un rat par sexe atteint de paralysie a semblé se rétablir complètement. L'examen histopathologique a révélé que le cerveau et les testicules

constituaient les principaux organes cibles. On a décelé la présence de lésions cérébrales oedémateuses, caractérisées par la vacuolisation des faisceaux blancs myélinisés dans le cerveau et, à un degré moindre, dans le cervelet. Les taux combinés d'incidence de ces lésions s'élevaient à 60 % chez les sujets qui avaient reçu de faibles doses et à 100 % chez ceux qui avaient reçu des doses moyennes et élevées. Chez les sujets traités à la dose élevée ayant bénéficié de la période de récupération, les lésions cérébrales ont persisté chez trois rats sur huit. Le poids corporel a diminué chez tous les rats traités, et cette diminution a été associée à une baisse de la consommation d'aliments. On a observé une augmentation importante du poids relatif du foie (chez les deux sexes, à toutes les doses), du poids relatif des reins, (chez les femelles, à toutes les doses) et du poids relatif des surrénales (chez les mâles à 500 mg/kg p.c. par jour et plus; chez les femelles à 2 000 mg/kg p.c. par jour). Les tests de chimie clinique ont révélé une légère baisse des paramètres érythroïdes aux doses moyennes et élevées et une diminution de la glycémie et des concentrations de lactate à toutes les doses. Des effets sur les testicules ont aussi été relevés, et seront abordés à la section 10.5.2.

Dans une étude sur l'eau potable d'une durée de 90 jours, on a administré à des rats Sprague-Dawley mâles (n = 10) des doses de 0, 50, 500 ou 5 000 mg/L (0, 4, 35 ou 350 mg/kg p.c. par jour) de DCA (neutralisé) (Mather et coll., 1990). On a observé une baisse du poids corporel et une diminution de la consommation d'eau à des doses de 35 mg/kg p.c. par jour et plus. Le poids relatif du foie et des reins a diminué à des doses de 35 mg/kg p.c. par jour et plus. On a toutefois constaté des signes histologiques et biochimiques de dommages au foie et aux reins, ainsi qu'une augmentation de la bêta-oxydation des peroxysomes hépatiques seulement chez les sujets qui avaient reçu la dose la plus élevée. Des augmentations du poids relatif de la rate ont également été enregistrées à la dose la plus élevée en l'absence d'effets histopathologiques. Aucun effet sur la fonction immunologique n'a été relevé.

Au cours d'une étude sur l'eau potable d'une durée de 13 semaines (NTP, 2000), on a exposé des souris B6C3F1 (10 par sexe et par dose) à des doses de 0, 67, 125, 250, 500 ou 1 000 mg/L (0, 9, 16, 32, 61 et 124 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 0, 10, 18, 38, 72 et 132 mg/kg p.c. par jour chez les femelles) de DCA (neutralisé à un pH de 5). On a constaté des augmentations liées à la dose du poids du foie et de l'incidence de changements de la vacuolisation cytoplasmique dans les hépatocytes (chez les femelles à 10 mg/kg p.c. par jour et plus; chez les mâles à 32 mg/kg p.c. par jour et plus). Aucun signe clinique ni décès n'ont été observés au cours de l'étude. Dans le groupe ayant reçu la dose élevée, certaines souris mâles présentaient une leucopénie légère, une neutropénie et une monocytopenie qui pourraient être liées à des effets chimiques. Les auteurs ont fixé des NOAEL de <32 mg/kg p.c. pour les mâles et de <10 mg/kg p.c. pour les femelles, les deux étant fondées sur les lésions microscopiques du foie.

Le NTP (2000) a aussi administré à des rats Fischer-344 (10 par sexe et par dose) le même protocole et les mêmes doses que ci-dessus (doses calculées : mâles : 0, 5, 9,3, 18,8, 39,2 et 81,4 mg/kg p.c. par jour; femelles : 0, 5,9, 10,0, 20,9, 43,8 et 94,7 mg/kg p.c. par jour). On a constaté une diminution importante du gain de poids corporel chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée au cours des semaines 4 à 13. Aucun autre effet significatif n'a été observé.

Dans le cadre d'une étude sur l'exposition subchronique d'une durée de 13 semaines (Katz et coll., 1981), des chiens beagle âgés de 10 à 12 mois (3 à 4 par sexe et par dose) ont reçu

des doses de 0, 50, 75 ou 100 mg/kg p.c. par jour de DCA (sel de sodium) en capsules de gélatine; un chien de plus par sexe a reçu une dose de 0 ou 100 mg/kg p.c. par jour et on lui a accordé une période de récupération de quatre semaines. Chez les chiennes seulement, on a réduit la consommation d'aliments pour toutes les doses; on a toutefois observé des pertes de poids liées à la dose à toutes les doses chez les deux sexes au cours du traitement, et la perte de poids a cessé après l'arrêt du traitement. Une femelle et un mâle sont morts après avoir été exposés à une dose de 75 et 100 mg/kg p.c. par jour, respectivement, et l'on a relevé des signes d'effets indésirables avant leur mort, dont l'anorexie, l'ataxie, la faiblesse des membres postérieurs et une diminution de l'activité. Les autres effets indésirables liés au traitement comprenaient les vomissements (75 et 100 mg/kg p.c. par jour), les selles sanguinolentes (100 mg/kg p.c. par jour) et la paralysie (100 mg/kg p.c. par jour). On a aussi signalé à toutes les doses (chez les deux sexes) une incidence élevée d'anomalies oculaires : opacités lenticulaires bilatérales, conjonctives bulbaires injectées et vascularisation superficielle de la cornée avec tendance à la kératoconjunctivite sèche. Les paramètres hématologiques avaient diminué à toutes les doses chez les sujets des deux sexes. Le traitement au DCA n'a pas eu d'effet sur les paramètres hépatiques et rénaux chez les chiens. On a observé une augmentation de l'incidence de la consolidation pulmonaire à toutes les doses (chez les deux sexes). L'étude histopathologique du cerveau a révélé que les chiens (de tous les groupes traités) présentaient une vacuolisation variant de légère à moyenne des faisceaux myélinisés blancs du cerveau et, à un degré moindre, au niveau du cervelet. On a observé à toutes les doses, même cinq semaines après la fin du traitement, des augmentations du nombre de cellules de Kupffer chargées d'hémossidérine dans le foie et de l'incidence de l'hyperplasie de la muqueuse kystique dans la vésicule biliaire. On a aussi remarqué des changements au niveau de la prostate et des testicules à des doses de 50 mg/kg p.c. par jour et plus (voir la section 10.5.2). Les auteurs ont signalé que les beagles étaient plus susceptibles de développer des cataractes que les autres espèces (Katz et coll., 1981).

Dans une autre étude portant sur l'exposition subchronique de chiens (Cicmanec et coll., 1991), des beagles mâles et femelles âgés de quatre mois (5 par sexe et par dose) ont reçu des doses de 0, 12,5, 39,5 ou 72 mg/kg p.c. par jour de TCA (neutralisé à un pH de 7,4) en capsules de gélatine pendant 90 jours. Les témoins ont reçu de l'eau distillée en capsules. Les animaux exposés à une dose élevée sont morts de déshydratation et de pneumonie. On a observé chez les sujets des deux sexes des signes cliniques évidents comme la dyspnée (doses moyennes et élevées) et la paralysie partielle (dose élevée seulement). Les animaux exposés à la dose moyenne et à la dose élevée ont eu la diarrhée et certains chiens très déshydratés ont eu besoin d'une thérapie liquidienne. L'inflammation des membranes oculaires était accompagnée d'œdème; les sécrétions étaient claires aux doses faibles et moyennes et sont devenues purulentes chez les sujets exposés à la dose élevée. Une diminution du gain de poids corporel liée à la dose a été observée chez tous les animaux exposés. Le poids relatif du foie a augmenté chez toutes les femelles, mais le poids des reins et des poumons n'a augmenté que chez les sujets exposés à la dose élevée. Les effets sur ces organes étaient moins uniformes chez les chiens mâles. On a observé des augmentations apparentes de l'ALT, de l'AST et de la lactate déshydrogénase chez les sujets des deux sexes exposés à la dose élevée. Les concentrations d'érythrocytes et d'hémoglobine ont diminué considérablement chez les sujets des deux sexes

exposés à la dose élevée à compter du jour 30. L'examen microscopique a révélé des lésions apparentes dans le foie, le cerveau, les poumons, le pancréas et les testicules. Une vacuolisation hépatique a été relevée chez la plupart des chiens traités (des deux sexes), ainsi que chez quelques animaux témoins. Dans le cerveau, on a remarqué une vacuolisation légère des faisceaux myélinisés blancs du cerveau, du cervelet et de la moelle épinière chez tous les groupes exposés. On a également observé une pneumonie et une bronchopneumonie chez la plupart des chiens traités; les effets les plus graves sont surtout apparus chez les sujets exposés aux doses moyennes et élevées. Chez beaucoup d'animaux (des deux sexes) exposés aux doses moyennes et élevées, on a décelé la présence dans le pancréas de cellules acineuses associées à une inflammation chronique. Des effets sur les testicules (toutes les doses) et la prostate (doses moyennes et élevées) ont aussi été constatés et seront examinés dans la section 10.5.2.

10.2.3 Acide trichloroacétique

Dans une étude d'une durée de 90 jours (Mather et coll., 1990), on a administré à des rats Sprague-Dawley mâles (10 par dose) des doses de 0, 50, 500 ou 5 000 mg/L (0, 4,1, 36,5 ou 355 mg/kg p.c. par jour) de TCA (neutralisé) dans leur eau potable. La consommation d'eau a diminué (de façon statistiquement significative) aux doses moyennes et élevées comparativement aux sujets témoins. Une diminution du poids corporel a été observée chez les sujets de tous les groupes, mais elle n'était pas statistiquement significative. On a aussi constaté une augmentation du poids relatif du foie et des reins des sujets exposés à la dose élevée ainsi qu'un accroissement considérable de l'activité des peroxyosomes hépatiques.

10.2.4 Acide monobromoacétique

On n'a trouvé dans les publications aucune étude sur l'exposition subchronique au MBA.

10.2.5 Acide dibromoacétique

Afin de déterminer ses effets sur le foie, on a administré à des souris B6C3F1 mâles (cinq par dose) du DBA (neutralisé) à des doses de 0, 300, 1 000 ou 2 000 mg/L dans l'eau potable pendant une période maximale de 12 semaines (Kato-Weinstein et coll., 2001). Tous les animaux ont été sacrifiés à l'âge de 20 semaines. On a constaté à la dose la plus élevée une diminution de la consommation d'eau et du poids corporel, ainsi qu'une augmentation liée à la dose du poids relatif du foie à la dose de 1 000 mg/L et plus après 12 semaines. Le poids absolu et relatif du foie a augmenté à tous les points dans le temps (4, 8 et 12 semaines) à la dose la plus élevée, et la concentration totale de glycogène dans le foie était beaucoup plus grande à la dose la plus élevée après 12 semaines. Une diminution des concentrations de glucose et d'insuline sériques liée à la dose a été enregistrée à 1 000 mg/L et plus après 12 semaines (Kato-Weinstein et coll., 2001). Le DBA a produit des effets semblables à ceux du DCA : les deux ont causé une augmentation de la concentration de glycogène et une chute des concentrations d'insuline sérique, ce qui peut indiquer que les dihaloacétates font intervenir des mécanismes communs.

Les résultats d'une étude sur l'eau potable d'une durée de 13 semaines qui a porté sur des souris B6C3F1 et des rats F344 ont été signalés par Melnick et coll. (2007) et décrits plus en détail par le NTP (2007) : les animaux (10 par dose, par sexe et par espèce) ont été exposés à des doses de 0, 125, 250, 500, 1 000 ou 2 000 mg/L de DBA (neutralisé à un pH de 5) dans l'eau

potable (équivalent à 0, 10, 20, 40, 90 et 166 mg/kg p.c. par jour chez les rats mâles et 0, 12, 23, 48, 93 et 181 mg/kg p.c. par jour chez les rats femelles; ainsi qu'à 0, 16, 30, 56, 115 et 230 mg/kg bw per day chez les souris mâles et 0, 17, 34, 67, 132 et 260 mg/kg chez les souris femelles). Aucun signe clinique ni décès n'ont été observés. On a constaté une diminution significative du poids corporel moyen final chez les deux espèces et les deux sexes exposés à la dose la plus forte, mais seulement une légère baisse de la consommation d'eau aux semaines 1 et/ou 13. Le poids du foie a augmenté en fonction de la dose chez les souris des deux sexes exposées à 500 mg/L et plus et chez les rats exposés à 125 mg/L et plus. Des augmentations de la gravité de la vacuolisation cytoplasmique liées à la dose ont aussi été observées dans les hépatocytes des souris (des deux sexes exposées à 1 000 mg/L et plus), bien que ces lésions fussent présentes chez les souris témoins et traitées. On a constaté que l'augmentation de la gravité correspondait à une hausse du poids du foie. Chez les rats, une augmentation de l'incidence de la vacuolisation cytoplasmique dans les hépatocytes a été relevée chez les mâles exposés à 500 mg/L et plus et chez les femelles exposées à 2 000 mg/L. Une prolifération des cellules hématopoïétiques (légère à minime) a été observée dans la rate des rats femelles exposés à la dose élevée. Une augmentation significative de l'incidence de l'hypertrophie cellulaire au niveau de l'hypophyse était visible chez les rats mâles exposés à la dose élevée, mais ces effets étaient considérés comme secondaires à une atrophie testiculaire. Des effets testiculaires ont été observés chez les rats et les souris et sont décrits à la section 10.5.5.

Moser et coll. (2004) et Phillips et coll. (2002) ont étudié le potentiel neurotoxique du DBA. Ils ont administré à des rats F344 mâles et femelles adolescents (12 par sexe par groupe) des doses de 0, 200, 600 et 1 500 mg/L (estimées à 0, 20, 72 et 161 mg/kg p.c. par jour) de DBA (acide) pendant six mois dans leur eau potable. Aucune mort liée au traitement n'a été constatée. Les chercheurs ont observé une diminution du gain de poids chez les rats (des deux sexes) exposés à la dose élevée. Les résultats d'une batterie de tests d'observation fonctionnelle ont révélé une toxicité neuromusculaire liée à la dose chez les sujets exposés aux doses moyennes et élevées, notamment une faiblesse des membres, de légers changements de la démarche et une hypotonie. Les réponses sensorimotrices étaient réduites à tous les niveaux de traitement. On a aussi observé, à la dose la plus élevée, une diminution de l'activité et un resserrement des pattes au niveau de la cage thoracique. L'évaluation neuropathologique a révélé une dégénérescence des fibres nerveuses de la moelle épinière chez les sujets exposés aux doses moyennes et élevées. La gravité et l'incidence de la vacuolisation des neurones de la moelle épinière (principalement dans la substance grise et, à l'occasion, dans la substance blanche) ont augmenté à la dose moyenne et aux doses plus fortes. Les auteurs ont fixé une dose sans effet observé (NOEL) de 20 mg/kg p.c. par jour en se fondant sur les effets neuropathologiques, mais ils n'ont pu en calculer une pour les effets neurocomportementaux en raison de changements sensorimoteurs à ce niveau.

Des signes cliniques d'effets neurotoxiques ont aussi été relevés au cours d'une étude sur la reproduction chez les mâles (Linder et coll., 1995). On a administré à des rats mâles (n = 10) des doses de 250 mg/kg p.c. par jour de DBA pendant une période maximale de 42 jours, et l'on a ensuite cessé de leur administrer la dose à cause d'une toxicité importante. Les signes cliniques observés étaient les suivants : postures anormales, tremblement léger, mouvement atypique des membres et difficulté à bouger les membres postérieurs. On a accordé aux rats une période de

récupération de six mois. Certains des effets ont diminué (démarche anormale) ou ont disparu (tremblements). Aucun signe évident de toxicité n'a été constaté aux doses inférieures chez les rats mâles (Linder et coll., 1995).

Le NTP (1999a) a étudié l'immunotoxicité du DBA chez les souris femelles dans quatre études distinctes portant sur différents effets immunotoxiques. Des groupes de souris B6C3F1 femelles (huit par dose) ont été exposés au DBA dans l'eau potable à des concentrations de 0, 125, 250, 500, 1 000 ou 2 000 mg/L par jour (0, 14-20, 33-39, 68-73, 132-150 ou 236-285 mg/kg p.c. par jour) pendant 28 jours. Aucun signe de toxicité évidente n'est apparu et la consommation d'eau n'a pas changé. On a noté une diminution de 40 % du gain de poids corporel comparativement aux témoins uniquement chez les femelles exposées à la dose élevée. Au cours d'une expérience, le poids de la rate a augmenté, mais pas dans une seconde expérience portant sur des doses semblables. Plusieurs indicateurs de réponse immunologique ont été touchés. On a constaté une augmentation statistiquement significative et liée à la dose du nombre de macrophages dans la rate à 500 mg/L et plus, ce qui indique une réponse immunotoxique dans cet organe. L'immunité humorale a aussi été touchée, comme l'indique une diminution de la réponse des cellules productrices d'immunoglobulines M à des érythrocytes de mouton dans la rate des souris exposées à des doses de 500 mg/L et plus de DBA. L'U.S. EPA (2005a) a établi une dose minimale entraînant un effet nocif observé (LOAEL) de 500 mg/L (68-73 mg/kg p.c. par jour) et une NOAEL de 250 mg/L (33-39 mg/kg p.c. par jour) pour l'immunotoxicité.

McCay et coll. (2000) ont signalé dans un abrégé n'avoir constaté aucun effet sur le système immunitaire au cours d'une étude d'une durée de 28 jours pendant laquelle des souris B6C3F1 femelles ont reçu des doses quotidiennes de 0, 250, 500 ou 1 000 mg/L de DBA dans l'eau potable. Les changements du poids relatif ou absolu du foie et du thymus étaient les seuls effets observés.

10.3 Exposition de longue durée et cancérogénicité

Des études de longue durée sur le MCA n'ont pas produit de tumeurs chez les rongeurs. Par contre, le DCA, le TCA et le DBA ont causé chez des animaux de laboratoire des tumeurs au foie. Toutefois, après une exposition au TCA et au DBA, seules les souris présentaient des tumeurs au foie, et non les rats, alors qu'après une exposition au DCA, les rats aussi bien que les souris étaient atteints. Cependant, chez les rats exposés au DBA, on a détecté des tumeurs dans d'autres organes. Aucune étude de longue durée adéquate sur la cancérogénicité du MBA ou du DBA n'a été retracée. Les résultats de ces études de cancérogénicité relatives aux tumeurs du foie sont résumés dans le tableau 9 et décrits en détail dans les sections qui suivent.

Les acides haloacétiques (juillet 2008)

Tableau 9 : Tableau récapitulatif : études sur la cancérogénicité du MCA, du DCA et du TCA en ce qui a trait aux tumeurs du foie^a

AHA	Voie d'administration	Doses (mg/kg p.c. par jour)	Durée	Acide ou sel	Lignée / espèce	Sexe	Tumeur du foie découverte	Auteur de l'étude
MCA	G	0, 15, 30	2 ans	A	rats F344	M et F	Aucune	NTP, 1992
	G	0, 50, 100	2 ans	A	souris B6C3F1	M et F	Aucune	NTP, 1992
	EP	0, 3,5, 26, 59,9	2 ans	S	rats F344	M	Aucune	DeAngelo et coll., 1997
DCA	EP	0, 140, 280	52 semaines	S	souris B6C3F1	M	AH, CH	Bull et coll., 1990
	EP	0, 7,6, 77, 410, 486	60-75 semaines	? ^b	souris B6C3F1	M	AH, CH	DeAngelo et coll., 1991; U.S. EPA, 1991
	EP	0, 93	104 semaines	S	souris B6C3F1	M	AH, CH	Daniel et coll., 1992
	EP	0, 8, 84, 168, 315, 429	90-100 semaines	S	souris B6C3F1	M	AH, CH	DeAngelo et coll., 1999
	EP	0, 40, 120, 330	360-576 jours	S	souris B6C3F1	F	AH, CH	Pereira, 1996
	EP	0, 3,6, 40,2, 139,1	100 semaines	S	rats F344	M	AH, CH	DeAngelo et coll., 1996
TCA	EP	0, 178, 319	Jusqu'à 52 semaines	S	souris B6C3F1	M	AH, CH	Bull et coll., 1990
	EP	0, 7, 71, 595	60 semaines	possible S	souris B6C3F1	M	AH, CH	DeAngelo et Daniel, 1990; U.S. EPA, 1991
	EP	0, 64, 212, 640	360 ou 576 jours	S	souris B6C3F1	F	AH, CH	Pereira, 1995, 1996; Pereira et Phelps, 1996
	EP	0, 71, 583	104 semaines	? ^b	souris B6C3F1	F	AH, CH	U.S. EPA, 1991
	EP	0, 3,6, 32,5, 364	104 semaines	S	rats F344	M	Aucune	DeAngelo et Daniel, 1992;

Les acides haloacétiques (juillet 2008)

AHA	Voie d'administration	Doses (mg/kg p.c. par jour)	Durée	Acide ou sel	Lignée / espèce	Sexe	Tumeur du foie découverte	Auteur de l'étude
								DeAngelo et coll., 1997
DBA	EP	0, 4, 35, 65	104 semaines	S	souris B6C3F1	F	AH, CH	Melnick et coll., 2007; NTP, 2007
	EP	0, 4, 45, 87	104 semaines	S	souris B6C3F1	M	AH, CH	Melnick et coll., 2007; NTP, 2007
	EP	0, 2, 25, 45	104 semaines	S	rats F344	F	Aucune ^b	Melnick et coll., 2007; NTP, 2007
	EP	0, 2, 20, 40	104 semaines	S	rats F344	M	Aucune ^b	Melnick et coll., 2007; NTP, 2007

^a A = acide; AH = adénomes hépatocellulaires; CH = carcinomes hépatocellulaires; EP = eau potable; F = femelle; G = gavage; M = mâle; S = sel; ? = forme inconnue.

^b Bien qu'aucune tumeur du foie n'ait été détectée, des tumeurs d'autres organes ont été décelées.

10.3.1 Acide monochloroacétique

On n'a observé aucune tumeur chez des souris de deux lignées différentes (18 par sexe par lignée) gavées au MCA (acide) dans de l'eau distillée à une dose de 46 mg/kg p.c. par jour dès l'âge de sept jours et jusqu'à quatre semaines. On a ensuite mélangé le MCA directement dans l'alimentation, à une dose de 149 mg/kg p.c. pendant 18 mois au total (Innes et coll., 1969).

Au cours d'un essai biologique sur la cancérogénicité d'une durée de deux ans, on a administré par gavage à des rats F344/N (70 par sexe et par dose), dans de l'eau désionisée, des doses de 0, 15 ou 30 mg/kg p.c. de MCA (acide) par jour, cinq jours par semaine (NTP, 1992). Le poids corporel moyen des rats mâles exposés à la dose élevée avait diminué après 30 semaines. Les taux de survie ont chuté considérablement chez les mâles exposés à la dose élevée et chez les femelles exposées à la dose faible et à la dose élevée, mais ils n'étaient pas liés au traitement. Dans l'ensemble, on n'a constaté aucune augmentation des lésions non néoplasiques ni des néoplasies signalées liée au traitement. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait « *aucun signe d'activité cancérogène* » dans le cas du MCA chez les rats F344/N mâles et femelles exposés aux doses utilisées au cours de l'étude.

Au cours du même essai biologique d'une durée de deux ans, on a administré par gavage à des souris B6C3F1 (60 par sexe et par dose), dans de l'eau désionisée, des doses de 0, 50 ou 100 mg/kg p.c. par jour de MCA (acide) cinq jours par semaine (NTP, 1992). On a constaté une diminution importante du poids corporel moyen chez les femelles exposées à la dose élevée (après 52 semaines) et des taux de survie chez les mâles exposés à la dose élevée. La gravité des cas d'inflammation nasale aiguë variait de légère à minime, mais ceux-ci n'étaient pas liés au traitement. L'incidence de la métaplasie de l'épithélium olfactif était beaucoup plus élevée chez les femelles exposées à la dose élevée. On n'a observé aucune autre augmentation significative des lésions non néoplasiques chez les sujets de l'un ou l'autre sexe. Aucune augmentation des

néoplasies non liée au traitement n'a été signalée. Les auteurs ont déclaré qu'il « n'y avait *aucun signe d'activité cancérogène* » du MCA chez les souris B6C3F1 (des deux sexes) exposées aux doses utilisées au cours de l'étude.

Dans une étude sur l'eau potable d'une durée de 104 semaines, on a exposé des rats F344/N (50 par dose) à des doses de 0, 50, 500 ou 1 100 mg/L* (0, 3,5, 26 ou 59,9 mg/kg p.c. par jour) de MCA (neutralisé) (DeAngelo et coll., 1997). Le traitement au MCA n'a eu aucun effet significatif sur la survie, mais la consommation d'eau potable et le poids corporel moyen final ont diminué considérablement chez les sujets des groupes exposés aux deux doses les plus fortes. Le poids absolu et relatif de la rate a augmenté considérablement (74 % et 80 % par rapport aux témoins respectivement) chez les rats qui avaient consommé 3,5 mg de MCA/kg p.c. par jour, mais cette augmentation ne s'accompagnait pas de lésions macroscopiques ou microscopiques. Même si l'on a observé des diminutions du poids absolu et relatif de la rate aux deux doses les plus fortes, seul le poids absolu était statistiquement plus faible à la dose la plus élevée (59,9 mg/kg p.c. par jour). L'exposition à une dose de 26 mg/kg p.c. par jour a entraîné une baisse significative du poids absolu du foie et des reins et du poids relatif du foie, ainsi qu'une hausse du poids relatif des testicules. À la dose de 59,9 mg/kg p.c. par jour, le poids absolu des reins et le poids absolu et relatif du foie ont diminué, tandis que le poids relatif des testicules a augmenté. L'analyse des enzymes sériques a révélé que le traitement n'avait aucun effet sur l'AST ou l'ALT et que le traitement au MCA n'avait pas favorisé la prolifération des peroxyosomes ni celle des hépatocytes. On n'a observé aucune pathologie hépatique provoquée par le MCA au cours de l'étude, et l'on n'a pas trouvé non plus de lésions importantes dans les tissus non hépatiques. La plupart des changements spontanés les plus courants liés à l'âge qu'on a décelés dans des tissus de rats se situaient à l'intérieur des plages pour les témoins historiques, sauf dans le cas de la dégénérescence du myocarde et de l'inflammation chronique/active des cavités nasales, dont l'incidence a augmenté après 104 semaines, mais pas au cours de périodes antérieures de sacrifice, ni chez les sujets exposés à la dose la plus faible. Il n'y a pas eu d'augmentations importantes de la prévalence ni de la multiplicité des adénomes hépatocellulaires, des carcinomes ou des nodules hyperplasiques chez aucun des animaux exposés au MCA comparativement aux animaux témoins. De même, les changements néoplasiques des tissus non hépatiques étaient conformes à ceux signalés chez les témoins historiques. Les auteurs ont conclu que la diminution du poids corporel et les autres phénomènes pathologiques observés chez les sujets des groupes exposés à la dose moyenne n'étaient pas significatifs et ont fixé à 500 mg/L (26 mg/kg p.c. par jour) la NOEL pour la cancérogénicité du MCA (DeAngelo et Daniel, 1992; DeAngelo et coll., 1997).

Santé Canada n'était toutefois pas d'accord avec la décision de ne pas tenir compte de changements statistiquement significatifs du poids du corps, du foie, des reins et des testicules, étant donné notamment que ces changements sont conformes à une tendance liée à la dose. À la dose inférieure suivante de 50 mg/L (3,5 mg/kg p.c. par jour), le seul changement significatif

* La dose la plus élevée administrée était de 2 000 mg/L à l'origine, mais elle a été ramenée à 1 500 mg/L après huit semaines et à 1 000 mg/L après 24 semaines à cause d'une diminution considérable du gain de poids corporel. La concentration moyenne pondérée dans le temps de MCA chez les sujets exposés à la dose élevée pendant l'étude a donc été de 1 100 mg/L.

était une augmentation du poids absolu et relatif de la rate. On peut considérer que ce changement est idiosyncrasique (particularité physiologique) puisqu'il n'y a pas de tendance à une augmentation du poids de la rate qui est liée à la dose. À la dose suivante, soit 500 mg/L (26 mg/kg p.c. par jour), le poids absolu et le poids relatif de la rate étaient inférieurs à ceux des sujets témoins, tandis que le poids absolu était beaucoup plus faible à la dose la plus élevée. Compte tenu de ces facteurs, Santé Canada a calculé une NOAEL de 3,5 mg/kg p.c. par jour.

10.3.2 Acide dichloroacétique

Plusieurs études sur la cancérogénicité possible du DCA ont été effectuées et sont répertoriées dans le tableau 9. Des incidences accrues de tumeurs du foie (adénomes et carcinomes) ou de lésions prénéoplasiques (p. ex. nodules hyperplasiques et foyers hépatiques altérés) ont été signalées à la suite de l'exposition de souris et de rats à de l'eau potable contenant des concentrations de 0,5-5 g/L de DCA pendant des périodes variant de 52 à 104 semaines. Les détails des études suivent.

Au cours d'une étude sur l'eau potable d'une durée de 52 semaines (Bull et coll., 1990), on a exposé des groupes de souris B6C3F1 mâles (n = 61, 11, 50) à des doses de 0, 1 000 ou 2 000 mg/L (0, 140 ou 280 mg/kg p.c. par jour; OMS, 2005) de DCA (neutralisé), et un groupe de 10 femelles à 2 000 mg de DCA/L pendant une période maximale de 52 semaines. Entre temps, cinq souris mâles du groupe exposé à 2 000 mg/L ont été sacrifiées après 15, 24 et 37 semaines. Tous les autres animaux ont été sacrifiés à la 52^e semaine, y compris 11 mâles que l'on avait cessé d'exposer après 37 semaines et qui avaient eu 15 semaines pour se rétablir avant leur sacrifice. Une augmentation importante, liée à la dose, du poids absolu et relatif du foie a été enregistrée après 37 ou 52 semaines chez les mâles traités. Tous les animaux traités au DCA avaient le foie hypertrophié (hépatomégalie) et l'on a constaté une distribution uniforme d'une cytomégalie marquée, ainsi qu'une accumulation importante de glycogène dans les hépatocytes, de même que de multiples foyers de nécrose avec infiltration de lymphocytes dans tout le foie. Des foyers basophiles d'altération cellulaire pauvres en glycogène ont été observés après 24 et 37 semaines dans le lobe central du foie des mâles exposés à 2 000 mg de DCA/L. Après 52 semaines de traitement, des nodules hyperplasiques, des adénomes et des carcinomes étaient visibles dans le foie des mâles exposés à 2 000 mg/L. Par contre, les seules lésions hépatoprolifératives observées chez les sujets des autres groupes étaient un nodule hyperplasique chez une souris mâle du groupe témoin et une autre souris mâle du groupe exposé à 1 000 mg/L, et des nodules hyperplasiques chez trois femelles. Aucun carcinome hépatocellulaire n'a été signalé chez les mâles qui avaient cessé d'être exposés au DCA après 37 semaines. Après 52 semaines, deux animaux avaient des adénomes et six, des nodules hyperplasiques. Le lien entre la dose totale moyenne de DCA et le nombre total de lésions hépatiques (nodules + adénomes + carcinomes) par souris était non linéaire et le nombre de lésions grimpaient en flèche lorsque la dose passait de 1 000 à 2 000 mg/L (Bull et coll., 1990).

On a administré à des souris B6C3F1 mâles (30 par dose) 50, 500 ou 5 000 mg/L de DCA dans l'eau potable pendant 60 et 75 semaines (DeAngelo et coll., 1991; U.S. EPA, 1991). Les sujets du groupe témoin ont reçu 2 000 mg de chlorure de sodium/L. Dans une étude parallèle, on a exposé des souris à 3 500 mg de DCA/L et on les a sacrifiées après 60 semaines. Au cours de cette expérience, les sujets du groupe témoin ont reçu de l'acide acétique. On a

calculé des doses quotidiennes moyennes pondérées en fonction du temps de 7,6, 77, 410 et 486 mg/kg par jour pour les concentrations de 50, 500, 3 500 et 5 000 mg/L respectivement. Le poids corporel final des souris exposées à 3 500 et 5 000 mg/L a diminué comparativement à celui des sujets du groupe témoin : 87 % et 83 % de la valeur témoin respectivement. Le poids relatif du foie a augmenté aux trois doses les plus élevées comparativement à celui des sujets témoins : 118 %, 230 % et 351 % pour les concentrations de 500, 3 500 et 5 000 mg/L respectivement.

On a observé l'apparition de nodules hépatiques hyperplasiques (lésion nodulaire non néoplasique) principalement aux deux doses les plus élevées : incidence de 58 % et 83 % à 3 500 et 5 000 mg/L respectivement. Les souris qui avaient reçu 5 000 mg/L (après 60 semaines) présentaient une prévalence de néoplasie du foie (carcinomes et adénomes) de 90 % et une multiplicité moyenne de 4,50 tumeurs par animal. Les sujets qui avaient reçu 3 500 mg/L présentaient une prévalence de 100 % et une multiplicité de 4,0 tumeurs par animal. La prévalence et la multiplicité des tumeurs chez les sujets exposés aux deux doses les plus faibles au bout de 75 semaines ne différaient pas de façon significative par rapport à la valeur témoin. Les sujets du groupe témoin n'avaient pas de tumeurs du foie. Les auteurs ont conclu qu'il existait une tendance positive significative liée à la dose en ce qui concerne la prévalence des tumeurs du foie corrigée en fonction de l'âge. Ils ont également conclu que la valeur-seuil du DCA était d'au moins 500 mg/L (77 mg/kg p.c. par jour) pour la réponse tumorale chez les souris. L'incidence des tumeurs a grimpé en flèche à une concentration de 3 500 mg/L (410 mg/kg p.c. par jour), ce qui représente aussi l'incidence maximale atteinte (DeAngelo et coll., 1991; U.S. EPA, 1991).

Au cours d'une étude sur l'eau potable d'une durée de 104 semaines (Daniel et coll., 1992), on a administré à un groupe de 33 souris B6C3F1 mâles 500 mg/L (93 mg/kg p.c. par jour) de DCA (neutralisé) et procédé à un sacrifice en cours d'étude (n = 5) après 30 semaines. On n'a pas constaté d'effets significatifs liés au traitement sur la consommation d'eau potable, le gain relatif de poids corporel ou le poids relatif ou absolu de la rate, des reins ou des testicules. Les poids absolu et relatif du foie avaient augmenté après 30 et 104 semaines. La cytomégalie, la nécrose et l'inflammation active chronique ont constitué les effets hépatiques non néoplasiques les plus notables liés au traitement. Après 104 semaines, l'incidence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires avait augmenté de façon significative. Les incidences combinées de carcinome + adénome et de carcinome + adénome + nodule avaient progressé considérablement chez les animaux traités comparativement aux animaux témoins. Les souris sacrifiées à la fin de l'étude étaient porteuses de carcinomes hépatocellulaires (15/24, comparativement à 2/20 chez les témoins), d'adénomes hépatocellulaires (10/24, comparativement à 1/20 chez les témoins) et de carcinomes ou d'adénomes (18/24, comparativement à 3/20 chez les témoins). Parmi les autres effets observés, citons les nodules hyperplasiques chez 2 souris traitées sur 24, la nécrose hépatocellulaire chez 8 souris traitées sur 24 (par rapport à 1 sur 20 chez les témoins) et une cytomégalie chez 22 souris traitées sur 24 (par rapport à 1 sur 20 chez les témoins) (Daniel et coll., 1992). (On n'a pas fourni de données sur les nécropsies intermédiaires effectuées à la semaine 30.)

Au cours d'une étude sur l'eau potable d'une durée de 90 à 100 semaines, on a exposé des souris B6C3F1 mâles (n = 35-71) à 50, 500, 1 000, 2 000 ou 3500 mg/L (8, 84, 168, 315 et

429 mg/kg p.c. par jour) de DCA (neutralisé) (DeAngelo et coll., 1999). Le groupe témoin comportait 88 souris. On a procédé à des sacrifices intermédiaires pendant toute l'étude, sauf chez les sujets exposés à la dose la plus faible. Lors du sacrifice final, les poids corporels avaient diminué aux deux doses les plus élevées. On a constaté une augmentation du poids du foie liée à la dose chez les sujets ayant reçu 84 mg/kg p.c. par jour et plus après 26 et 52 semaines, ainsi que chez ceux ayant reçu 315 mg/kg p.c. par jour et plus après 100 semaines. Une hépatotoxicité a été démontrée à une dose de 168 mg/kg p.c. par jour et plus, comme l'indiquent l'augmentation des enzymes hépatiques dans le sérum et l'histopathologie. La mortalité aux deux doses les plus élevées était statistiquement significative comparativement au groupe témoin. L'incidence du carcinome hépatocellulaire chez les souris mâles a augmenté considérablement. Après 26 semaines, on n'a détecté aucune tumeur dans le foie d'aucune des souris, mais après 52 et 78 semaines, l'incidence du carcinome hépatocellulaire a augmenté de façon significative ($P < 0,05$) chez les sujets exposés à la dose la plus élevée (tableau 10). Au moment du sacrifice final, l'incidence du carcinome hépatocellulaire avait augmenté de façon significative ($P < 0,05$) chez les sujets exposés aux trois doses les plus élevées. On a observé pour la première fois après 26 semaines l'apparition d'adénomes hépatocellulaires chez les sujets exposés à la dose élevée; toutefois, l'incidence des adénomes hépatocellulaires n'a augmenté de façon significative ($P < 0,05$) (sans dose-réponse) chez les sujets exposés aux trois doses les plus fortes (tableau 10) après 100 semaines.

Tableau 10 : Prévalence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires chez les souris (DeAngelo et coll., 1999)

Dose (mg/kg p.c. par jour)	Prévalence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles (%)			Prévalence des adénomes hépatocellulaires chez les souris mâles (%)		
	Semaine 52	Semaine 78	Semaine 100	Semaine 52	Semaine 78	Semaine 100
0 (témoin eau)	0	10	26	0	10	10
8	n.d. ^a	n.d.	33	n.d.	n.d.	n.d.
84	0	0	48	10	10	20
168	0	20	71 ^b	10	20	51,4 ^b
315	20	50	95 ^b	0	50	42,9 ^b
429	50	70 ^b	100 ^b	50	50	45 ^b

^a n.d. = non déclaré.

^b Statistiquement significatif ($p \leq 0,05$) par rapport au témoin eau.

La prolifération des peroxyosomes hépatiques a augmenté considérablement uniquement chez les sujets exposés à la dose élevée après 26 semaines, mais pas après 52 semaines. Par ailleurs, la prolifération des hépatocytes ne présentait pas de différence significative par rapport aux taux chez les témoins à n'importe laquelle des doses qui ont produit des tumeurs. Les auteurs n'ont pu déterminer de NOEL pour l'hépatocarcérogénicité en se fondant sur l'augmentation significative de la multiplicité des carcinomes hépatocellulaires à la dose la plus faible (0,58 comparativement à 0,28 chez les témoins), mais ils ont conclu que le DCA

produisait une augmentation, liée à la dose, de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires qui n'avait aucun lien avec la prolifération des peroxyosomes hépatiques ou des hépatocytes. Ils ont avancé que la perturbation du système endocrinien et la nécrose des hépatocytes jouaient un rôle important dans la cancérogenèse (DeAngelo et coll., 1999).

On a administré à des groupes de souris femelles B6C3F1 âgées de sept à huit semaines ($n = 40-90$ et $n = 134$ pour les groupes témoins) du DCA (neutralisé) dans l'eau potable, pendant 360 ou 576 jours, à des concentrations de 0, 2,0, 6,67 ou 20,0 mmol/L (0, 40, 120 ou 330 mg/kg p.c. par jour) (Pereira, 1996; PISC, 2000). Un autre groupe d'animaux ($n = 50$) a été exposé de façon intermittente à 20,0 mmol de DCA/L dans l'eau potable pendant un cycle de 72 jours, soit 24 jours d'exposition et 48 jours sans exposition. On a répété le cycle de 72 jours jusqu'à ce que les souris soient sacrifiées. La dose totale reçue par les souris était donc la même que celle qu'avaient reçue les sujets exposés sans interruption à 6,67 mmol de DCA/L. Les poids corporels avaient diminué chez les sujets exposés à la dose élevée après 35 semaines. On a constaté une augmentation, liée à la dose, du poids relatif du foie et des hépatocytes vacuolisés. Chez les sujets des groupes exposés pendant 576 jours, on a observé une augmentation importante des foyers hépatiques, des adénomes hépatocellulaires et des carcinomes hépatocellulaires à la dose élevée, ainsi qu'une incidence accrue des foyers hépatiques et des adénomes (mais non des carcinomes) à la dose moyenne, comparativement aux sujets témoins. Les sujets exposés par intermittence au DCA présentaient aussi une incidence significativement accrue d'altération des foyers hépatiques après 576 jours, mais aucune augmentation importante de la réponse néoplasique (Pereira, 1996).

Au cours d'un essai biologique modifié sur la cancérogenèse (DeAngelo et coll., 1996), des rats F344 mâles âgés de 28 jours ($n = 50-78$) ont été exposés à des concentrations de 0, 50, 500 ou 1 600* mg/L de DCA (neutralisé) (doses quotidiennes moyennes estimatives pondérées en fonction du temps : 0, 3,6, 40,2 et 139,1 mg/kg p.c.) dans l'eau potable pendant 100 semaines. Il n'y avait pas de différences significatives au niveau de la consommation d'eau ou de la survie chez aucun des groupes traités comparativement aux groupes témoins. Le poids corporel et les poids relatifs du foie et des reins à la fin de l'essai ont diminué seulement chez les sujets exposés à 1 600 mg/L. Les effets sur les testicules sont décrits à la section 10.5.2. La vacuolisation du cytoplasme hépatocellulaire, attribuée à des augmentations du dépôt de glycogène causées par le DCA, a constitué le seul changement hépatique non néoplasique lié au traitement. La prévalence combinée d'adénomes hépatocellulaires et de carcinomes hépatocellulaires a augmenté de façon significative ($P < 0,05$) chez les sujets exposés à 500 mg/L comparativement aux témoins, tout comme la prévalence totale de lésions hépatoprolifératives (nodules hyperplasiques, adénomes et carcinomes). On a observé des tendances significatives liées à la dose, pour ce qui est de la prévalence de l'adénome et du carcinome hépatocellulaires ($P < 0,05$ dans chaque cas), de la

* Cette dose a été fixée à l'origine à 5 000 mg/L et ramenée ensuite à 2 500 mg/L après neuf semaines, à 2 000 mg/L après 23 semaines et à 1 000 mg/L après 52 semaines. On a sacrifié ce groupe de rats au bout de 60 semaines à cause d'une neuropathie périphérique irréversible des membres postérieurs et on ne l'a pas utilisé dans l'analyse. Au cours d'un essai biologique de suivi, on a exposé un groupe de 78 animaux à une dose de 2 500 mg de DCA/L dans l'eau potable pendant 103 semaines, puis on a ramené la dose à 1 500 mg/L après huit semaines et à 1 000 mg/L après 26 semaines afin d'atténuer une neurotoxicité transitoire légère. On a déterminé que la concentration quotidienne moyenne était égale à 1 600 mg de DCA/L chez les sujets de ce groupe de dose.

prévalence de l'adénome et du carcinome hépatocellulaires combinés et des lésions hépatoprolifératives totales. Les sujets exposés à 1 600 mg/L présentaient des taux accrus de carcinome hépatocellulaire, de carcinome et d'adénome hépatocellulaires combinés, et de lésions hépatoprolifératives totales. À la dose élevée, le DCA a provoqué une prolifération des peroxyosomes des hépatocytes. Le traitement au DCA a réduit la prolifération d'hépatocytes après 14 semaines. Aux autres intervalles, la prolifération est demeurée réduite, mais ne différait pas de façon significative par rapport au groupe témoin. Les auteurs ont conclu que le DCA était un agent hépatocancérogène chez les rats F344 mâles, et que ceux-ci étaient plus sensibles à l'exposition au DCA que les souris B6C3F1 mâles, si l'on se fonde sur une étude antérieure réalisée par DeAngelo et coll. (1991). Les auteurs ont fixé la NOEL à 3,6 mg/kg p.c. par jour (DeAngelo et coll., 1996).

Plusieurs études ont révélé que le DCA pouvait agir comme promoteur de la cancérogenèse dans le foie. Selon Pereira (1995), [TRADUCTION] « on entend par promotion le fait de favoriser l'évolution des cellules initiées en lésions et tumeurs précancéreuses ».

On a procédé à une étude sur la promotion des tumeurs par le DCA (neutralisé) chez des souris B6C3F1 mâles (Herren-Freund et Pereira, 1986; Herren-Freund et coll., 1987). Les incidences des tumeurs (adénomes et carcinomes hépatocellulaires) étaient considérablement élevées chez les souris initiées ou non, comparativement aux sujets témoins. Les auteurs ont conclu que le DCA était un hépatocancérogène complet chez les souris B6C3F1 (Herren-Freund et coll., 1987).

Le potentiel de promotion de tumeurs du DCA (neutralisé) a été étudié chez des souris B6C3F1 femelles (Pereira, 1995; Pereira et Phelps, 1996). On a constaté une incidence accrue d'adénomes et de foyers hépatiques chez les souris initiées exposées à la dose la plus élevée de DCA pendant 31 ou 52 semaines comparativement aux animaux correspondants initiés ou exposés au DCA seulement. On a observé un lien de deuxième ordre (c.-à-d. un rapport exponentiel) entre la concentration de DCA et le nombre total de lésions produites (foyers + adénomes + carcinomes) après 31 et 52 semaines. Lorsqu'on a mis fin au traitement, les foyers d'hépatocytes altérés et d'adénomes ont régressé.

Deux études distinctes sur l'initiation et la promotion réalisées par Bull et coll. (2004) et Pereira et coll. (1997) ont porté sur l'interaction entre le DCA et le TCA (deux promoteurs tumoraux faisant intervenir des mécanismes différents) chez la souris B6C3F1. Les différences dans les résultats des deux études peuvent être attribuables aux doses utilisées.

Bull et coll. (2004) ont démontré que les interactions entre le TCA et le DCA étaient limitées par l'additivité : les doses efficaces les plus faibles de DCA et de TCA sont additives, tandis que leurs effets ont tendance à être inhibiteurs (suppression du taux de croissance global) à mesure que les doses augmentent. Le DCA et le TCA ont favorisé de façon sélective la multiplication de différents types de cellules initiées en stimulant l'expansion clonale dans un type de cellules tout en l'inhibant dans un autre type. Un tel phénomène expliquerait la présence d'un phénotype mixte de tumeurs, ainsi que la suppression du taux global de croissance tumorale dans l'étude (Bull et coll., 2004).

Pereira et coll. (1997) ont observé par contre des effets synergiques provoqués par un mélange de TCA et de DCA à fortes doses. Les foyers d'hépatocytes altérés et le nombre total de lésions produites étaient plus importants que la somme des effets produits par les deux AHA

administrés seuls; mais à des doses plus faibles, les mélanges avaient des effets additifs ou inhibiteurs. Les mélanges de DCA et de TCA ont produit plus de foyers d'hépatocytes altérés que d'adénomes, ce qui ressemble aux effets relevés pour le DCA administré seul. Le phénotype de ces lésions ressemblait en outre aux phénotypes des tumeurs provoquées par le DCA, ce qui indique que ce dernier peut être prédominant dans la détermination des caractéristiques des lésions prolifératives.

10.3.2.1 Mécanismes de la cancérogénicité

Compte tenu des résultats des études décrits ci-dessus et résumés au tableau 9, il appert que le DCA est un agent hépatocancérogène chez deux espèces de rongeurs, les souris et les rats. On croit que le DCA est un « cancérogène complet » puisqu'il a provoqué l'apparition de tumeurs à la fois à faible dose au cours d'essais de longue durée et à forte dose dans le cadre d'essais de plus courte durée lorsqu'il est administré seul. Les doses utilisées au cours de ces études ont varié de 50 à 5 000 mg/L. Plus d'un mode d'action peut expliquer la cancérogénicité induite par le DCA et l'on a avancé à cet égard plusieurs hypothèses, décrites ci-dessous. Selon toute probabilité, de nombreux événements contribueraient à l'apparition de tumeurs chez les rongeurs dans les conditions d'un essai biologique. L'incertitude règne toutefois quant aux événements qui peuvent jouer un rôle dans l'exposition humaine au DCA à des concentrations présentes dans l'environnement.

10.3.2.1.1 Génotoxicité

Les avis sont partagés pour ce qui est de la cancérogénicité induite par le DCA par l'intermédiaire d'un mécanisme génotoxique. Des études antérieures du CIRC (1995) et de l'ILSI (1997) ont indiqué que le DCA n'était pas génotoxique, tandis qu'une étude plus récente du PISC (2000) a signalé que le DCA pouvait produire des effets génotoxiques, mais seulement à des concentrations élevées, et a conclu qu'à faible dose, l'effet du DCA médié par un mécanisme génotoxique était nul ou minime. Selon le National Center for Environmental Assessment (U.S. EPA, 2003c), des études plus récentes indiquent que le DCA est un agent génotoxique à action directe. Le CIRC (2004) a signalé récemment que le DCA était génotoxique (*in vivo* et *in vitro*), mais qu'il pouvait agir indirectement par un mécanisme épigénétique. En raison du manque de données sur les liens de cause à effet, l'U.S. EPA (2003c) a adopté une position prudente, à savoir que le DCA pourrait être génotoxique à fortes doses, tandis que l'incertitude persiste quant aux doses plus faibles.

10.3.2.1.2 Prolifération des peroxysomes

On a démontré que certains agents hépatocancérogènes augmentaient le nombre ou la taille des peroxysomes hépatiques (prolifération des peroxysomes) chez les rongeurs (U.S. EPA, 2003c). Les récepteurs activés de la prolifération des peroxysomes (PPAR) sont une catégorie de récepteurs nucléaires qui régulent cette prolifération et que l'on croit à l'origine de l'initiation de certains événements cellulaires aboutissant à une transformation (ainsi qu'à d'autres effets signalés) en agents hépatocancérogènes. Même si l'on a établi un lien entre la prolifération des peroxysomes et la cancérogenèse, le mécanisme réel de la cancérogenèse par rapport à la

prolifération des peroxysomes demeure inconnu (Bull, 2000). Il existe des différences entre espèces sur le plan de l'expression de divers PPAR : les êtres humains semblent en effet réagir moins que les rongeurs à tout un éventail de proliférateurs des peroxysomes. C'est pourquoi la question de la cancérogénicité de ces composés pour les êtres humains est controversée (Bull, 2000; U.S. EPA, 2003c).

Des études réalisées par DeAngelo et coll. (1989, 1999), Daniel et coll. (1992), Mather et coll. (1990) et Pereira (1995, 1996) ont montré que le DCA était un faible proliférateur de peroxysomes chez les rongeurs.

Il faut apparemment des doses beaucoup plus faibles de DCA pour provoquer l'apparition de tumeurs hépatiques que pour causer une augmentation importante de la prolifération des peroxysomes (U.S. EPA, 2003c). En conclusion, l'U.S. EPA (2003c), Thai et coll. (2003) et Bull (2000) ne considèrent pas ce mécanisme comme une voie importante de tumorigenèse pour le DCA.

10.3.2.1.3 Régulation négative de l'insuline

Le contenu en glycogène des hépatocytes de souris traitées au DCA peut varier en fonction de l'état de la cellule. Les tumeurs et foyers hépatiques altérés sont pauvres en glycogène, tandis que les hépatocytes normaux accumulent d'importantes quantités de glycogène (Lingohr et coll., 2001); il pourrait ainsi y avoir un lien entre le glycogène et les tumeurs hépatiques. Les concentrations de glycogène sont contrôlées principalement par l'insuline via le métabolisme dans le foie (Lingohr et coll., 2001). L'insuline peut avoir d'autres rôles, comme celui de déclencher la mitose (mitogène) des hépatocytes normaux et malins et de supprimer l'apoptose cellulaire (Lingohr et coll., 2001).

Lingohr et coll. (2001) ont étudié les effets du DCA sur les concentrations d'insuline et l'expression des protéines de signalisation contrôlées par l'insuline dans le tissu hépatique normal et dans le tissu de tumeurs du foie provoquées par le DCA chez des souris B6C3F1 mâles auxquelles on a administré de 100 à 2 000 mg de DCA (neutralisé)/L dans l'eau potable pendant deux à 10 semaines. On a constaté des diminutions des protéines réceptrices d'insuline, des concentrations d'insuline sérique et de l'expression de la protéine kinase B après deux semaines chez les souris traitées au DCA. Par contre, le glycogène avait augmenté (avant ces effets) dès la semaine 1, ce qui indique que les altérations de l'insuline, des récepteurs de l'insuline et, peut-être, de la protéine kinase B provoquées par le DCA résultaient d'une régulation négative compensatoire de la voie de l'insuline déclenchée par des concentrations élevées de glycogène dans le foie. Une étude *in vitro* réalisée par Lingohr et coll. (2002) sur des hépatocytes isolés a produit des résultats semblables : hausse des concentrations de glycogène (indépendante de l'insuline) et effets sur les protéines de signalisation de l'insuline.

Ces études mettent en évidence une régulation négative de l'insuline et de l'activité des récepteurs de l'insuline après des traitements d'une durée relativement brève.

10.3.2.1.4 Promotion tumorale, altération de la réplication et de la mort cellulaires

Stauber et Bull (1997) ont étudié les différences au niveau du phénotype et du mode de réplication cellulaire des tumeurs du foie provoquées par le DCA et le TCA chez des souris B6C3F1 mâles. Ils ont relevé des différences claires au niveau du phénotype entre les tumeurs

provoquées par le DCA et celles induites par le TCA. L'étude a aussi démontré dans quelle mesure le DCA influait sur les changements de la réplication cellulaire à l'intérieur de tumeurs et d'hépatocytes normaux pour accroître la formation de tumeurs. Stauber et coll. (1998) ont aussi réalisé des études *in vitro* qui ont donné les mêmes résultats.

Plusieurs mécanismes d'action ont été suggérés pour les promoteurs tumoraux. Bull et coll. (2004) ont avancé que les promoteurs devraient agir principalement sur la taille des tumeurs plutôt que sur leur nombre. Il est possible d'observer ce comportement avec le DCA. Miller et coll. (2000) ont étudié, au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les taux de croissance des tumeurs du foie chez des souris B6C3F1 mâles auxquelles on avait administré 2 000 mg/L de DCA (neutralisé) dans l'eau potable pendant 48 semaines - période de traitement qui garantit l'induction de petites tumeurs du foie. Les résultats ont démontré que la croissance continue des tumeurs dépendait totalement du traitement au DCA. D'après les auteurs, le principal effet du DCA sur l'induction de tumeurs est médié par la croissance accélérée de cellules spontanément initiées et peut être attribuable à la suppression de l'apoptose et à la modification des taux de réplication cellulaire.

La suppression de l'apoptose constitue une autre hypothèse dans le cas des promoteurs. Snyder et coll. (1995) ont étudié la fréquence de l'apoptose spontanée dans les hépatocytes de souris B6C3F1 mâles qui avaient reçu des doses de 0, 500 ou 5 000 mg/L de DCA dans leur eau potable pendant 5 à 30 jours. Le DCA a réduit considérablement l'apoptose chez les souris traitées par rapport aux sujets témoins non traités; la réduction était liée à la dose. Les auteurs estiment que la perturbation du phénomène de l'apoptose peut provoquer la croissance excessive des cellules initiées et, partant, l'apparition de tumeurs, en supprimant la capacité du foie d'éliminer les cellules initiées (cellules préneoplasiques) plutôt qu'en induisant la prolifération sélective des cellules initiées.

Les données produites par une étude sur le TCE et ses métabolites (Bull, 2000) indiquent que la modification des voies de signalisation des cellules qui entraîne la réplication, la sélection et l'apoptose cellulaires peut contribuer considérablement à l'hépatocarcinogénicité du DCA.

Au cours d'une étude sur la prolifération des hépatocytes (Pereira, 1995, 1996), on a exposé des groupes de 10 souris B6C3F1 femelles à des concentrations de 260, 860 ou 2 600 mg/L (52, 172 ou 520 mg/kg p.c. par jour) de DCA (neutralisé) dans l'eau potable jusqu'à leur sacrifice aux jours 5, 12 ou 33. On a constaté une augmentation de la prolifération cellulaire liée à la concentration après cinq jours de traitement au DCA, mais non après 12 et 33 jours, à l'exception d'une augmentation apparente à la dose élevée après 12 jours. Le traitement au DCA a ainsi causé une augmentation transitoire de la prolifération des hépatocytes (Pereira, 1995, 1996).

Des augmentations de la prolifération des hépatocytes ont également été observées au cours d'autres études de courte durée (Carter et coll., 1995; Stauber et Bull, 1997). On a constaté une diminution de la prolifération cellulaire à des doses plus élevées pendant des périodes d'exposition chronique (Bull, 2000; U.S. EPA, 2003c).

Carter et coll. (2003) ont procédé à une analyse histopathologique des lésions hépatiques chez des souris mâles utilisées au cours de l'étude de DeAngelo et coll. (1999) sur la carcinogénicité afin de définir et de quantifier les différents phénotypes des lésions hépatocellulaires, comme les foyers hépatiques altérés, les gros foyers d'altération cellulaire, les

adénomes et les carcinomes. À la suite de l'analyse, ils ont proposé trois séquences différentes de formation de lésions pendant la cancérogenèse dans le foie de souris - foyers hépatiques altérés, gros foyers d'altération cellulaire et adénomes - qui évoluent en néoplasie avec le temps. L'analyse a aussi démontré l'existence d'un lien entre certains changements adaptatifs toxiques dans le foie non atteint et cette évolution vers la néoplasie, sans égard à la dose et à la durée de l'exposition. Selon Carter et coll. (2003), le DCA altère l'homéostasie des hépatocytes, ce qui entraîne une sélection négative de cellules (par la suppression de l'apoptose, phénomène naturel d'élimination des cellules initiées) et un nouvel état de différenciation qui résiste à la toxicité du DCA, permettant ainsi aux cellules initiées (c.-à-d. cellules et lésions préneoplasiques) de se multiplier ou de survivre. Ces effets liés à la dose se produisent à des concentrations de moins de 1 000 mg/L, que les auteurs ont considérées comme le point d'inflexion de la courbe dose-réponse dans le processus de cancérogenèse.

10.3.2.1.5 *Autres mécanismes : hypométhylation*

Une autre hypothèse concernant les agents cancérogènes non génotoxiques se fonde sur un mécanisme épigénétique mettant en cause la méthylation de l'ADN (Pereira et coll., 2004). La baisse du niveau de méthylation (hypométhylation) de l'ADN est un phénomène courant dans la plupart des cancers, y compris celui du foie (Pereira et coll., 2004).

Modification naturelle de l'ADN, la méthylation de l'ADN se produit lorsqu'un groupe méthyle s'ajoute au carbone en position 5 de l'anneau de cytosine pour former de la 5-méthylcytosine. Le groupe méthyle est fourni par la S-adenosylméthionine, tandis que la réaction est catalysée par l'ADN méthyltransférase (Ge et coll., 2001; Pereira et coll., 2004). Une perturbation de ces différents phénomènes de méthylation de l'ADN peut entraîner une hypométhylation (Tao et coll., 2000).

Le DCA (neutralisé) a réduit la méthylation de l'ADN (hypométhylation) dans le foie et provoqué l'apparition de foyers d'hépatocytes altérés et d'adénomes hépatocellulaires lorsqu'on l'a administré dans l'eau potable à des souris B6C3F1 femelles (Pereira et coll., 2004). Les auteurs ont indiqué qu'il pourrait y avoir un lien entre la prévention de la méthylation de l'ADN provoquée par un agent cancérogène et la prévention de tumeurs du foie, et que l'hypométhylation de l'ADN pouvait jouer un rôle crucial dans les effets cancérogènes du DCA.

Tao et coll. (1998) ont montré au cours d'une étude de promotion que le DCA réduisait les concentrations de 5-méthylcytosine dans l'ADN des tumeurs du foie et qu'il semblait y avoir un lien entre l'évolution néoplasique des lésions hépatiques, d'adénomes en carcinomes, et une baisse de la concentration de 5-méthylcytosine dans l'ADN. Dans une autre étude, Tao et coll. (2000) ont signalé que le DCA réduisait la méthylation dans les régions promotrices de deux proto-oncogènes, *c-jun* et *c-myc*, et augmentait l'expression de leur ARNm et de leurs protéines, tandis que l'ajout de méthionine prévenait ces changements. On sait que ces deux proto-oncogènes participent au contrôle de la prolifération cellulaire (U.S. EPA, 2003c).

Stauber et Bull (1997) ont déterminé que les lésions provoquées par le DCA avaient un phénotype immunoréactif au *c-jun*.

L'incertitude règne quant à l'importance réelle qu'une réduction de la méthylation associée à une augmentation de l'expression de l'ARNm peut avoir pour la médiation de la tumorigénicité du DCA (U.S. EPA, 2003c).

10.3.3 Acide trichloroacétique

Plusieurs études ont été effectuées sur la cancérogénicité possible du TCA et sont répertoriées dans le tableau 9. On a signalé des incidences accrues de tumeurs du foie (adénomes et carcinomes) chez des souris exposées à de l'eau potable contenant de 500 à 5 000 mg de TCA/L pendant des périodes variant de 52 à 104 semaines. Aucune tumeur du foie n'a été détectée chez les rats. Les détails des études suivent.

Dans le cadre d'une étude sur l'exposition chronique à l'eau potable d'une durée d'un an (Bull et coll., 1990), on a exposé des groupes de souris B6C3F1 mâles (n = 61, 11 et 50) au TCA (neutralisé) à des concentrations de 0, 1 000 ou 2 000 mg/L (0, 178 et 319 mg/kg p.c. par jour respectivement; OMS, 2004b), et un groupe de 10 femelles à 2 000 mg/L dans l'eau potable pendant une période maximale de 52 semaines. On a procédé à des sacrifices tout au long de l'étude, et tous les animaux restants ont été sacrifiés à la 52^e semaine. On a constaté une accumulation, liée à la dose, de la lipofuscine (indicateur d'une peroxydation des lipides intracellulaires) dans le foie de souris après 52 semaines, mais non chez les mâles sacrifiés après 37 semaines. Des augmentations, liées à la dose, de l'incidence des lésions hépatoprolifératives – c.-à-d. de nodules hyperplasiques, d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires – ont été observées après 52 semaines chez les souris exposées à 1 000 mg/L et plus. On a également constaté la présence d'importantes concentrations de lipofuscine dans les régions voisines des lésions hépatoprolifératives, et non dans les lésions mêmes. Il y avait un rapport linéaire entre la dose totale moyenne de TCA consommée en 52 semaines et le nombre de lésions hépatiques (nodules + adénomes + carcinomes) par souris, même si l'incidence des lésions par souris dans le groupe exposé pendant 37 semaines a été inférieure à ce que l'on aurait prédit, compte tenu de la dose totale administrée. Aucune des souris femelles exposées au TCA ne présentait de lésions hyperplasiques ou néoplasiques. Chez les rats traités au TCA, on a relevé uniquement de faibles augmentations de la taille des hépatocytes, une modeste accumulation de glycogène, l'absence de nécrose focale et une induction marginale seulement de la prolifération cellulaire et de l'hypertrophie du foie (Bull et coll., 1990).

Au cours d'une étude sur l'eau potable d'une durée de 60 semaines (DeAngelo et Daniel, 1990), on a administré à des groupes de souris B6C3F1 mâles (dont le nombre n'était pas précisé) du TCA (peut-être neutralisé compte tenu d'une étude semblable sur le DCA réalisée par DeAngelo et coll. en 1991) à des concentrations de 0, 50, 500 ou 5 000 mg/L (0, 7, 71 et 595 mg/kg p.c. par jour). On a constaté une augmentation liée à la dose des incidences de nodules hyperplasiques, d'adénomes et de carcinomes. L'incidence de tumeurs hépatocellulaires a atteint 55,2 % à la dose élevée, 37,9 % à la dose moyenne et 13,37 % chez les sujets du groupe témoin non traité. À la dose la plus faible (50 mg/L), aucune différence importante dans la prévalence ou la multiplicité des tumeurs n'a été observée comparativement au groupe témoin. Des nodules hyperplasiques du foie ont été détectés chez les sujets exposés à la dose la plus élevée seulement (prévalence : 24,1 %), mais aucun chez les sujets exposés aux doses faibles ou chez les témoins. Vers la fin de l'étude, on a observé une inflammation chronique et une nécrose du foie chez les sujets des groupes exposés aux deux doses les plus élevées.

Dans une autre étude sur l'exposition chronique, des souris B6C3F1 femelles (n = 10-40) ont reçu du TCA (neutralisé) à des concentrations de 2,0, 6,67 ou 20,0 mmol/L (64, 212 et 640 mg/kg p.c. par jour) dans leur eau potable pendant 360 ou 576 jours (Pereira, 1996; Pereira

et Phelps, 1996). Les sujets du groupe témoin ont reçu 640 mg de chlorure de sodium/kg p.c. par jour. Après 360 jours d'exposition à la dose élevée, on a constaté une augmentation importante de l'incidence du carcinome hépatocellulaire et de la multiplicité des tumeurs. Après 576 jours d'exposition, on a noté des augmentations importantes de l'incidence et de la production de foyers hépatiques altérés, d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires. Après 576 jours, la dose moyenne avait aussi entraîné des augmentations de l'incidence et de la production de foyers et de carcinomes. Il semblait y avoir un lien linéaire entre la dose de TCA et le nombre total combiné de lésions (foyers + adénomes + carcinomes) et de tumeurs (adénomes + carcinomes). Les auteurs ont conclu que le TCA était un proliférateur de peroxyosomes et que la coloration basophile des tumeurs correspondait à celle que produisent d'autres proliférateurs de peroxyosomes (Pereira, 1995, 1996; Pereira et Phelps, 1996).

Une étude réalisée par l'U.S. EPA (1991) sur la cancérogénicité du TCA chez les rongeurs a fait état des résultats d'une étude sur la cancérogénicité du TCA (forme inconnue) chez des souris B6C3F1 femelles (nombre inconnu). Des groupes de souris femelles ont reçu 0, 500 ou 4 500 mg/L de TCA (0, 71 ou 583 mg/kg p.c. par jour; OMS, 2004b) dans l'eau potable pendant 104 semaines. L'incidence des tumeurs du foie combinées (adénomes + carcinomes) a augmenté considérablement chez le groupe exposé à la dose élevée. L'incidence des tumeurs hépatocellulaires a atteint 64 % chez les sujets exposés à la dose élevée et 16,7 % chez ceux qui ont été exposés à la dose la plus faible, comparativement à 7,7 % chez le groupe témoin non traité. La LOAEL, calculée par l'U.S. EPA (1991) chez les souris femelles sur la base de la présence de tumeurs, est de 71 mg/kg p.c. par jour.

Une étude sur la cancérogénicité d'une durée de deux ans au cours de laquelle on a administré à des groupes de rats F344 mâles (50 par dose) du TCA (neutralisé) à des concentrations de 0, 50, 500 ou 5 000 mg/L (0, 3,6, 32,5 ou 364 mg/kg p.c. par jour) dans l'eau potable n'a pas révélé de signes d'augmentation du nombre de tumeurs du foie (DeAngelo et Daniel, 1992; DeAngelo et coll., 1997). Chez les sujets exposés à la dose élevée, on a constaté des diminutions importantes du poids corporel et du poids absolu du foie, tandis qu'on a relevé des augmentations des concentrations sériques d'ALT et de l'activité de la palmitoyl-coenzyme A (marqueur de la prolifération des peroxyosomes hépatiques). Les auteurs ont fixé une NOEL de 364 mg/kg p.c. par jour. Une NOAEL de 32,5 mg/kg p.c. par jour a été établie sur la base des effets non néoplasiques.

Plusieurs études ont aussi porté sur la capacité du TCA d'agir comme promoteur de la cancérogenèse. Parnell et coll. (1986, 1988) ont étudié les capacités d'initiation et de promotion du TCA (neutralisé) au moyen d'essais biologiques sur des foyers hépatiques altérés par des enzymes chez le rat. Les auteurs ont conclu que le TCA était un faible proliférateur de peroxyosomes et un promoteur des tumeurs du foie, mais non un initiateur de tumeurs du foie chez les rats Sprague-Dawley (Parnell et coll., 1986, 1988).

On a aussi étudié, chez des souris B6C3F1 mâles (Herren-Freund et Pereira, 1986; Herren-Freund et coll., 1987), le potentiel du TCA (neutralisé) comme promoteur tumoral. L'incidence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires a augmenté considérablement dans le cas des deux types de traitement, à savoir avec ou sans prétraitement au moyen d'un

initiateur. Les auteurs ont conclu que le TCA était hépatocancérogène, qu'il y ait eu ou non prétraitement au moyen d'un initiateur (Herren-Freund et Pereira, 1986; Heren-Freund et coll., 1987).

Au cours d'une deuxième étude sur la promotion, Pereira (1995) et Pereira et Phelps (1996) ont utilisé des groupes de souris B6C3F1 femelles. Ils ont constaté une faible augmentation de l'incidence des changements néoplasiques à la dose la plus élevée chez les sujets exposés au TCA sans initiation préalable. Par contre, lorsque des souris ont subi un traitement préalable au moyen d'un initiateur et ont été exposées ensuite au TCA, une augmentation importante de l'incidence et de la multiplicité des adénomes et des carcinomes a été observée aux doses élevées. Il y avait un rapport linéaire entre le nombre total de lésions néoplasiques par souris et la dose de TCA au fil du temps.

10.3.4 Acide monobromoacétique

On n'a pas trouvé d'études de longue durée sur le MBA.

10.3.5 Acide dibromoacétique

Un abrégé publié par Bull (1995) mentionne une étude sur l'eau potable d'une durée de deux ans qui a porté sur le potentiel cancérogène du DBA et d'autres haloacétates bromés chez les souris B6C3F1 et les rats F344, mais aucune version finale n'a été publiée.

Toutefois, une étude plus récente d'une durée de 2 ans sur la cancérogénicité du DBA dans l'eau potable a été publiée par Melnick et coll. (2007) et analysée plus en détail par le NTP (2007). Des groupes de rats F344/N (50 par sexe et par dose) et de souris B6C3F1 (50 par sexe et par dose) ont reçu du DBA (neutralisé à un pH de 5) dans l'eau potable à des concentrations de 0, 50, 500 ou 1 000 mg/L (équivalant à 0, 2, 20 et 40 mg/kg p.c. par jour dans le cas des rats mâles et à 0, 2, 25 et 45 mg/kg p.c. par jour dans le cas des rats femelles; ainsi qu'à 0, 4, 45 et 87 mg/kg p.c. par jour pour les souris mâles et 0, 4, 35 et 65 mg/kg p.c. par jour pour les souris femelles). Aucun effet sur la survie des deux espèces ni changement dans le poids corporel des souris n'ont été observés. Chez les rats (des deux sexes), cependant, le poids corporel moyen a diminué chez les sujets exposés aux deux doses les plus élevées comparativement aux témoins, alors que la consommation d'eau a diminué chez ceux exposés à la plus forte dose (les deux sexes). Des lésions néoplasiques ont été détectées dans plusieurs sièges chez les rats comme chez les souris.

Chez les rats mâles, une augmentation importante du nombre de mésothéliomes malins de la cavité abdominale a été enregistrée dans le groupe exposé à la plus forte dose. Chez les rats femelles, une tendance positive à la hausse de l'incidence de la leucémie à cellules mononucléées, un type de tumeur hématopoïétique (participant à la formation des globules sanguins), a été relevée et était significative à la dose la plus forte. Par contre, l'incidence de la leucémie à cellules mononucléées a augmenté de façon significative chez les rats mâles exposés à la plus faible dose mais pas chez ceux exposés à la dose la plus forte (phénomène qu'on retrouvait également chez les témoins concomitants et les témoins historiques); les incidences enregistrées aux doses faibles et moyennes dépassaient toutefois celles relevées chez les témoins historiques. Au nombre des autres effets non cancéreux observés figuraient une augmentation significative de l'incidence des lésions du foie (dégénérescence kystique, de minime à légère)

chez tous les groupes de mâles exposés, des lésions du poumon (hyperplasie épithéliale alvéolaire) dans les groupes exposés aux deux doses les plus élevées chez les femelles, et des lésions du rein (néphropathie) dans tous les groupes de femelles exposés.

Chez les souris, des tumeurs ont été observées tant au niveau du foie que du poumon. Une augmentation significative de l'incidence de l'adénome hépatocellulaire multiple et de l'adénome ou du carcinome hépatocellulaire (combinés) a été relevée chez tous les mâles traités et chez les femelles exposées à 500 mg/L et plus, alors que l'augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire n'était significative que chez les mâles exposés à une dose élevée et chez les femelles exposées à une dose moyenne. Une hausse significative de l'incidence de l'hépatoblastome a été observée chez les souris mâles exposées à 500 mg/L et plus. L'incidence de l'adénome alvéolaire/bronchiolaire chez les mâles dépassait celle relevée chez les témoins historiques aux concentrations de 500 mg/L et 1 000 mg/L, mais la hausse était significative uniquement chez les mâles exposés à 500 mg/L. Chez les femelles, une augmentation non significative des tumeurs pulmonaires a été observée. Des effets non cancéreux ainsi que des augmentations non significatives de l'incidence de l'hyperplasie épithéliale alvéolaire ont été observés à toutes les doses chez les souris mâles. Une augmentation de l'incidence de l'hématopoïèse splénique a également été constatée chez les souris mâles exposées à une forte dose (NTP, 2007).

Selon le NTP (2007), les données montrent clairement l'activité cancérigène du DBA chez les souris, compte tenu de l'augmentation de l'incidence de tumeurs hépatocellulaires (chez les deux sexes) et d'hépatoblastomes (chez les mâles seulement). Le NTP a également recueilli certaines preuves de l'activité cancérigène chez les rats, fondées sur l'augmentation de l'incidence du mésothéliome malin chez les mâles et sur une hausse et une tendance positive de l'incidence de la leucémie à cellules mononucléées chez les femelles.

10.4 Mutagénicité et génotoxicité

10.4.1 Acide monochloroacétique

Des études de mutagénicité effectuées sur des bactéries au moyen de *Salmonella typhimurium* (Rannug et coll., 1976; NTP, 1992; BG Chemie, 1993; Giller et coll., 1997; ECETOC, 1999) n'ont révélé aucun signe de potentiel génotoxique. On a obtenu des résultats essentiellement positifs au cours de tests portant sur des cellules de mammifères (test du lymphome de souris) (Amacher et Turner, 1982; McGregor et coll., 1987), mais ils peuvent être attribuables à des changements du pH ou de la cytotoxicité (ECETOC, 1999). Des tests *in vitro* de détection de lésions ou de réparations de l'ADN utilisant *Escherichia coli*, *S. typhimurium* et des cultures de cellules de mammifères ont donné des résultats en grande partie négatifs (Gross et coll., 1982; Ono et coll., 1991; Chang et coll., 1992; NTP, 1992; BG Chemie, 1993; Giller et coll., 1997; ECETOC, 1999), sauf dans le cas d'une étude portant sur les cassures de brins d'ADN dans des cellules d'ovaire de hamsters chinois, qui a donné un résultat positif (Plewa et coll., 2002). Les études portant sur les effets clastogènes ont donné des résultats surtout négatifs avec le MCA (Galloway et coll., 1987; Sawada et coll., 1987; Giller et coll., 1997), sauf dans un cas où le MCA (acide) a provoqué des échanges de chromatides soeurs seulement dans des cellules d'ovaire de hamster chinois sans S9 (Galloway et coll., 1987). Au cours d'un test sur cellules de moelle osseuse *in vivo*, on a obtenu des résultats positifs par la voie intrapéritonéale,

mais non par la voie orale ou sous-cutanée (Bhunya et Das, 1987). Cette étude était cependant peu détaillée. On a constaté des anomalies de la forme des spermatozoïdes au cours d'une étude par injection intrapéritonéale chez les souris seulement aux deux doses les plus fortes, mais le rapport d'étude était médiocre (Bhunya et Das, 1987).

10.4.2 Acide dichloroacétique

Les études de mutagénicité portant sur des bactéries et effectuées au moyen de *S. typhimurium* (Herbert et coll., 1980; Matsuda et coll., 1991; DeMarini et coll., 1994; Fox et coll., 1996; Giller et coll., 1997; Meier et coll., 1997) ont donné des résultats surtout négatifs, et celles portant sur des cellules de mammifères ont donné des résultats équivoques (Fox et coll., 1996; Harrington-Brock et coll., 1998). Des études sur les effets clastogènes ont produit des résultats en grande partie négatifs (Fox et coll., 1996; Giller et coll., 1997; Meier et coll., 1997). Les tests de réparation de l'ADN sur bactéries ont donné des résultats en général positifs, mais utilisaient le DCA sous forme d'acide libre. Les tests de détection des lésions de l'ADN (cassure de brins) dans des cellules de mammifères (*in vitro* et *in vivo*) ont donné des résultats en grande partie négatifs (Chang et coll., 1992; Plewa et coll., 2002), sauf dans le cas d'une étude sur l'exposition par voie orale de souris et de rats au cours de laquelle on a utilisé l'acide (Nelson et Bull, 1988; Nelson et coll., 1989). Des anomalies liées à la dose ont été relevées au niveau de la tête des spermatozoïdes chez les souris auxquelles on avait administré oralement par gavage des doses journalières de 1 125-4 500 mg/kg p.c. de DCA (sel de sodium) (Meier et coll., 1997).

10.4.3 Acide trichloroacétique

Des études de mutagénicité chez les bactéries n'ont fourni aucune preuve du potentiel génotoxique (CIRC, 1995; Kargalioglu et coll., 2002; NTP, 2003a), à l'exception d'une étude au moyen du test d'Ames modifié qui a donné un résultat faiblement positif (Giller et coll., 1997). On a aussi obtenu des résultats faiblement positifs au cours de la seule étude de mutation génétique portant sur des cellules de mammifères (Harrington-Brock et coll., 1998). Des études *in vitro* des lésions de l'ADN effectuées sur des cellules de mammifères ont donné des résultats négatifs (Chang et coll., 1992; Plewa et coll., 2002), mais les résultats étaient contradictoires lorsque le TCA était administré *in vivo* (Nelson et Bull, 1988; Nelson et coll., 1989; Chang et coll., 1992). Le TCA a produit surtout des résultats négatifs pour ce qui est des lésions de l'ADN et des réparations de l'ADN avec des systèmes bactériens (Ono et coll., 1991; Giller et coll., 1997).

Des études des effets clastogènes (*in vitro* et *in vivo*) ont aussi produit des résultats équivoques (Bhunya et Behera, 1987; MacKay et coll., 1995; Giller et coll., 1997; Meier et coll., 1997). Harrington-Brock et coll. (1998) ont signalé que l'on pouvait obtenir des résultats positifs pour la clastogénicité et la mutagénicité dans des tests *in vitro* sur des cellules de mammifères lorsque le pH est faible, surtout en présence d'une activation métabolique.

Les anomalies morphologiques des spermatozoïdes de souris étaient équivoques à la suite d'une administration intrapéritonéale, mais négatives à la suite d'une ingestion par voie orale (Bhunya et Behera, 1987). Une communication intercellulaire par jonction lacunaire a été observée dans des hépatocytes de souris (*in vitro*) (CIRC, 1995).

10.4.4 Acide monobromoacétique

Certaines données indiquent que le MBA possède un faible pouvoir mutagène. On a obtenu des résultats contradictoires pour le MBA au moyen du test d'Ames (Saito et coll., 1995; Kohan et coll., 1998; Kargalioglu et coll., 2002; NTP, 2003b). Kargalioglu et coll. (2002) ont signalé dans leur rapport de test d'Ames que le MBA était plus mutagène que le DBA ou le MCA. Selon les études *in vitro* des lésions de l'ADN, il y avait aussi quelques signes de potentiel génotoxique. Le MBA (acide) n'a pas causé de lésions primaires de l'ADN au cours d'un test SOS Chromotest (*E. coli*) avec et sans S9 et n'a pas accru la fréquence de micronoyaux dans un test des micronoyaux sur tritons (Giller et coll., 1997). Par contre, le MBA a provoqué des cassures de brins d'ADN en l'absence de S9 à la suite d'un traitement d'une heure au moyen de cellules de leucémie de souris L-1220 (Stratton et coll., 1981). Le nombre de cassures de brins a augmenté encore davantage lorsqu'on a enlevé le produit chimique (Stratton et coll., 1981). Les auteurs ont avancé que le MBA pouvait faire fonction d'agent alkylant à cause de la présence de cassures de brins (indicateur de lésions directes de l'ADN).

10.4.5 Acide dibromoacétique

Des données indiquent que le DBA a un faible pouvoir mutagène. Le test d'Ames avec *S. typhimurium* a produit des résultats contradictoires (Saito et coll., 1995; Giller et coll., 1997; Morita et coll., 1997; Kohan et coll., 1998; Kargalioglu et coll., 2002; NTP, 2007). Seules les études des lésions de l'ADN effectuées *in vitro* ont produit des résultats positifs pour le potentiel génotoxique. Le DBA a causé des lésions primaires de l'ADN au cours d'un SOS Chromotest pour lequel on a utilisé *E. coli* avec et sans activation métabolique (Giller et coll., 1997) et a induit des cassures de brins d'ADN dans des cellules d'ovaire de hamster chinois, selon un test des comètes (Plewa et coll., 2002). Il y avait aussi des signes de clastogénicité (fréquences accrues d'érythrocytes normochromatiques dans le sang périphérique chez les souris mâles, mais non chez les souris femelles, après l'administration de DBA par voie orale dans l'eau potable au cours d'une étude d'une durée de 13 semaines (NTP, 2007). On n'a constaté aucune activité clastogène au cours du test des micronoyaux sur tritons (Giller et coll., 1997).

10.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

10.5.1 Acide monochloroacétique

On n'a pas trouvé d'études sur la reproduction. Il n'existe pas d'études adéquates au sujet de l'effet du MCA sur le développement. Dans les deux études mentionnées ci-dessous, il manque des renseignements importants : l'une provient d'un abrégé et dans l'autre, on utilise une dose seulement.

Une étude sur le développement (administration orale par gavage dans de l'eau distillée de 0, 17, 35, 70 ou 140 mg/kg p.c. par jour de MCA acide pendant les jours 6 à 15 de la gestation) portant sur des rats Long-Evans a été publiée sous forme abrégée par Smith et coll. (1990). Les auteurs indiquent qu'il y a des effets sur le développement (lévocardie congénitale chez les sujets exposés à la dose élevée) en présence de toxicité maternelle. L'abrégé ne fournit pas de données statistiques et aucune étude finale n'a été publiée pour confirmer ces résultats.

Au cours d'une deuxième étude sur le développement (où l'on a utilisé une dose seulement), on a administré à un groupe de 10 rats Sprague-Dawley femelles gravides du MCA

(neutralisé) dans l'eau potable à une concentration de 1 570 mg/L (193 mg/kg p.c. par jour) pendant les jours 1 à 22 de la gestation (Johnson et coll., 1998). Le groupe témoin comptait 55 femelles. Une diminution importante du gain de poids corporel a été observée chez les femelles exposées par rapport aux femelles témoins. Le volume moyen d'eau potable consommé quotidiennement par rat femelle gravide était moins élevé chez les femelles traitées que dans le groupe témoin. Les auteurs n'ont pas signalé d'effets sur la reproduction ou le développement ni d'effets tératogènes, mais ils n'avaient pas procédé à un examen complet du fœtus pour y repérer d'éventuelles anomalies internes ou squelettiques.

10.5.2 Acide dichloroacétique

10.5.2.1 Études sur le développement

On a réalisé plusieurs études sur la toxicité possible du DCA pour le développement chez les rats femelles. Ces études sont décrites en détail ci-dessous et résumées au tableau 11.

Tableau 11 : Résumé de la toxicité du DCA (sel) pour le développement chez les rats

Doses (mg/kg p.c par jour)	Espèce	Effets sur le développement	LOAEL/ NOAEL	Référence
0, 14, 140, 400, 900, 1 400, 1 900 ou 2 400 (JG ^a 6-15)	Rats à capuchon Long-Evans (19-21/dose)	- résorption postimplantation accrue à 900+ mg/kg p.c. par jour - réduction du poids corporel du fœtus à 400+ mg/kg p.c. par jour - toxicité pour la mère à 14+ mg/kg p.c. par jour - malformations : cardiovasculaires à 400+ mg/kg p.c. par jour tissus mous à 140+ mg/kg p.c. par jour urogénitales à 1 400+ mg/kg p.c. par jour	NOAEL pour les effets toxiques sur le développement : 14 mg/kg p.c. par jour	Smith et coll., 1992
Quatre études : 1) 1 900 (JG 6-8, 9-11 ou 12-15) 2) 2 400 (JG 10, 11, 12 ou 13) 3) 3 500 (JG 9, 10, 11, 12 ou 13) 4) 1 900 (JG 6-15)	Rats Long-Evans (7-11/dose)	- aucune toxicité significative pour la mère - malformation cardiaque du fœtus constatée à : 1) 1 900 mg/kg p.c. par jour (JG 9-11 et 12-15) 2) 2 400 mg/kg p.c. par jour (JG 10, 12) 3) 3 500 mg/kg p.c. par jour (JG 9, 10, 12) 4) 1 900 mg/kg p.c. par jour (JG 6-15)		Epstein et coll., 1992
0 ou 300 (JG 6-15)	Rats Sprague-Dawley (19-20/dose)	- aucune malformation cardiaque		Fisher et coll., 2001

^a JG = jour de la gestation.

Dans le cadre d'une étude sur le développement (Smith et coll., 1992), des rats à capuchon Long-Evans gravides (19-21 par dose) ont reçu par gavage, dans deux études distinctes, du DCA (neutralisé) à des doses de 0, 14, 140 ou 400, ou de 0, 900, 1 400, 1 900 ou 2 400 mg/kg p.c. par jour au cours des jours 6 à 15 de la gestation inclusivement. On a constaté des réductions liées à la dose du gain rajusté de poids chez la mère (140 mg/kg p.c. par jour ou plus), des augmentations du poids relatif du foie liées à la dose (toutes les doses) et des augmentations du poids relatif des reins et de la rate liées à la dose (400 mg/kg p.c. par jour et plus). La létalité maternelle liée au traitement est survenue à 1 400 mg/kg p.c. par jour et plus (1/19 [5,3 %], 2/19 [10,5 %] et 5/21 [24 %], respectivement). Le traitement n'a pas eu d'effet sur les taux de gestation, le nombre total d'implantations par portée et les pertes préimplantation. On a enregistré une augmentation du taux de pertes postimplantation liées à la dose (900 mg/kg p.c. par jour et plus), et le nombre de fœtus vivants par portée a diminué à la dose la plus élevée (à laquelle on a observé une toxicité [létalité] maternelle importante). On a relevé également une diminution, liée à la dose, du poids corporel et de la longueur totale du fœtus à 400 mg/kg p.c. par jour et plus. On a observé des augmentations liées à la dose des malformations externes (1 400 mg/kg p.c. par jour et plus), des tissus mous totaux (140 mg/kg p.c. par jour et plus), cardiovasculaires (400 mg/kg p.c. par jour et plus), urogénitales (1 400 mg/kg p.c. par jour et plus) et orbitaires (900 mg/kg p.c. par jour et plus). Comparativement à d'autres malformations, les anomalies urogénitales (hydronéphrose bilatérale, papilles rénales, stade un) et orbitaires étaient moins fréquentes. Le DCA avait comme cible principale le cœur et les gros vaisseaux du fœtus. La malformation cardiaque la plus courante chez les fœtus était située entre l'aorte ascendante et le ventricule droit et constituait une malformation de la partie supérieure du septum interventriculaire. La deuxième des malformations cardiaques les plus courantes était la malformation apparente du septum interventriculaire. Dans le cas de la toxicité pour le développement, les auteurs ont fixé la NOAEL à 14 mg/kg p.c. par jour.

Quatre études ont été menées sur des rats femelles Long-Evans gravides (7-11 par dose) exposés au DCA (neutralisé) afin de déterminer la période de développement la plus sensible et de caractériser les malformations cardiaques (Epstein et coll., 1992). Dans la première étude, on a administré aux rats, par intubation orale, 1 900 mg de DCA/kg p.c. par jour au cours des jours 6 à 8, 9 à 11 ou 12 à 15 de la gestation. Dans la deuxième, on leur a administré 2 400 mg/kg p.c. par jour, les jours 10, 11, 12 ou 13 de la gestation. Pendant la troisième, les sujets ont reçu 3 500 mg/kg p.c. par jour les jours 9, 10, 11, 12 ou 13 de la gestation. On n'a relevé aucune toxicité maternelle importante au cours des trois premières études. Les pourcentages moyens de malformations cardiaques étaient beaucoup plus élevés (statistiquement) chez les sujets qui avaient reçu 1 900 mg de DCA/kg p.c. par jour les jours 9 à 11 (7,2 % par portée) et 12 à 15 de la gestation (15,1 % par portée) comparativement aux totaux combinés chez les témoins. Les malformations cardiaques observées étaient soit une malformation de la partie supérieure du septum interventriculaire ou une malformation classique du septum interventriculaire. On a obtenu des incidences plus faibles de malformations cardiaques à la dose de 2 400 mg de DCA/kg p.c. par jour (jour 10 de la gestation : 2,5 % par portée; jour 12 : 3,3 % par portée; jours 11 et 13 : 0 %). Les incidences de l'exposition les jours 10 et 12 de la gestation étaient très différentes de celles des témoins combinés. À la dose la plus élevée, soit 3 500 mg/kg p.c. par jour, les incidences de malformations cardiaques n'ont pas augmenté, mais l'étude a démontré

que l'administration de doses les jours 9, 10 et 12 de la gestation (3,6 %, 2,9 % et 2,9 % par portée respectivement) produirait ces malformations et que les incidences étaient très différentes de celles des témoins combinés (0,5 % par portée). On n'a constaté aucune malformation cardiaque à la suite d'une exposition les jours 11 ou 13 de la gestation (Epstein et coll., 1992).

Dans une quatrième étude (Epstein et coll., 1992) visant à caractériser les malformations cardiaques, on a intubé oralement six femelles pour leur administrer 1 900 mg de DCA/kg p.c. par jour les jours 6 à 15 de la gestation et on a examiné le cœur de 56 fœtus des six portées au microscope optique, de même que huit fœtus témoins provenant de quatre portées. L'examen a révélé que 25 fœtus sur 56 (45 %) présentaient des malformations cardiovasculaires, soit une malformation de la partie supérieure du septum interventriculaire chez 24 fœtus (cinq des cœurs en question présentaient aussi une malformation du septum interventriculaire de type membraneux) et un cas isolé de malformation du septum interventriculaire de type membraneux.

Au cours d'une étude plus récente, Fisher et coll. (2001) ont administré par gavage à un groupe de 20 rats Sprague-Dawley femelles gravides du DCA (neutralisé) à raison de 300 mg/kg p.c. par jour pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Un groupe témoin a reçu de l'eau (n = 19). Les chercheurs n'ont constaté aucune malformation cardiaque, contrairement à ce qu'avaient signalé Smith et coll. (1992) et Epstein et coll. (1992) dans des études antérieures. Il se peut cependant que cette étude n'ait pas été assez sensible, vu le niveau de fond élevé de malformations cardiaques (par portée) présentes chez les témoins qui ont reçu de l'eau (31,6 %; niveau plus élevé que chez les animaux traités, où il était égal à 30 %), ce qui a pu masquer les effets chez les sujets exposés au DCA. L'étude de Smith et coll. (1992) a révélé une à deux malformations cardiovasculaires seulement à des doses de moins de 300 mg/kg p.c. par jour. Des différences au niveau des lignées chez les rats et de la pureté des agents utilisés dans les tests pourraient aussi expliquer les divergences dans les observations des deux séries d'études.

10.5.2.2 *Études sur la reproduction*

On a administré à des rats mâles Sprague-Dawley adultes (n = 24 par dose) des doses orales uniques de 0, 1 500 ou 3 000 mg/kg p.c. de DCA (neutralisé) afin d'étudier la toxicité pour les testicules, puis on les a sacrifiés (n = 8 par période) les jours 2, 14 ou 28 (Linder et coll., 1997a). Aucun signe clinique de toxicité n'a été relevé chez les rats exposés. Les poids corporels ne différaient pas, sur le plan statistique, de ceux des sujets témoins à aucun des trois points dans le temps. On a constaté des effets bénins sur la spermiation (c.-à-d. retards) et des changements du degré de résorption des corps résiduels aux deux doses; ces effets ont persisté à des degrés variables durant toute la période d'observation (Linder et coll., 1997a).

Dans une étude parallèle réalisée par le même auteur, on a administré à un autre groupe de rats mâles (n = 8-26) de multiples doses orales de 0, 18, 54, 160, 480 ou 1 440 mg/kg p.c. de DCA (neutralisé) par jour pendant une période maximale de 14 jours (Linder et coll., 1997a). On n'a observé aucun signe clinique de toxicité chez les animaux traités, à l'exception d'une diminution du gain de poids constatée aux trois doses les plus fortes le jour 14. On a observé un retard de la spermiation et la formation de corps résiduels atypiques chez tous les mâles exposés, sauf à la dose la plus faible. Les doses de 160 mg/kg p.c. par jour et plus ont entraîné une augmentation du nombre de spermatozoïdes épидидymaires soudés après le jour 5. On a constaté une diminution du pourcentage de spermatozoïdes motiles le jour 9, à des doses de 480 mg/kg

p.c. par jour et plus, et le jour 14 à des doses de 160 mg/kg p.c. et plus. Le jour 14, le nombre de spermatozoïdes épидидymaires a diminué aux doses de 160 mg/kg p.c. et plus alors que leur poids a diminué à des doses de 480 mg/kg p.c. par jour et plus. On a relevé la présence de difformités de la tête de spermatozoïdes et des acrosomes chez les spermatides au stade 15 après 14 jours d'exposition à une dose de 480 mg/kg p.c. par jour et plus. La gravité des lésions testiculaires subies a augmenté en fonction de la durée de l'exposition et de l'importance des doses.

Des rats mâles Long-Evans (n = 8-19) ont reçu par gavage quotidien 0, 31,3, 62,5 ou 125 mg/kg p.c. de DCA (sel de sodium) pendant 10 semaines (Toth et coll., 1992). Le jour 70, on a accouplé chaque mâle pendant la nuit à une femelle non traitée pendant la phase de proestrus afin d'évaluer la fertilité. On a ensuite sacrifié les mâles le jour 75, et les femelles le jour 14 de la gestation. Les taux de gestation et d'implantation n'étaient pas très différents de ceux des témoins femelles. Chez les femelles exposées à des doses élevées, on a toutefois observé une réduction du nombre d'implants vivants. Chez les mâles, le poids de l'épididyme et des glandes préputiales a diminué aux doses de 31,3 mg/kg p.c. et plus par jour de même que celui des organes annexes (prostate et vésicules séminales) à la dose la plus élevée (125 mg/kg p.c. par jour). Les deux doses les plus élevées ont eu un effet sur la morphologie des spermatozoïdes, et le nombre de spermatozoïdes épидидymaires a baissé. Les auteurs ont constaté des effets sur les testicules et la spermiation (réduction du nombre de spermatides en fin de stade) seulement chez les sujets exposés à la dose la plus élevée. Ils ont fixé à 31,3 mg/kg p.c. par jour la LOAEL pour le DCA (sel de sodium) (ce qui équivaut à 26,7 mg de DCA/kg p.c. par jour) en se fondant sur les effets indésirables sur la reproduction touchant les organes annexes et les spermatozoïdes chez les mâles (Toth et coll., 1992).

Par contre, une étude de toxicité subchronique de plus courte durée (sept semaines) sur l'eau potable a révélé que l'histopathologie des testicules et la production de spermatozoïdes étaient normales chez des rats Sprague-Dawley exposés à 1 100 mg/kg p.c. de DCA (sel de sodium) par jour (Stacpoole et coll., 1990). On a aussi constaté que l'histopathologie et le poids des testicules étaient normaux chez des rats Sprague-Dawley mâles (10 par dose) exposés à des doses plus faibles de 0, 50, 500 ou 5 000 mg/L (0, 4, 35 ou 350 mg/kg p.c. par jour) de DCA (neutralisé) dans l'eau potable au cours d'une étude sur l'eau potable d'une durée de 90 jours (Mather et coll., 1990).

Dans une étude par gavage d'une durée de trois mois (Katz et coll., 1981), des groupes de rats Sprague-Dawley mâles et femelles (10 par sexe et par dose) ont reçu des doses de 0, 125, 500 ou 2 000 mg/kg p.c. par jour de DCA (sel de sodium). On a accordé une période de récupération de quatre semaines à cinq autres rats par sexe exposés à 0 ou 2 000 mg/kg p.c. par jour. On n'a relevé aucun effet indésirable sur la reproduction chez les rats femelles, tandis qu'on en a observé chez les rats mâles aux deux doses les plus élevées seulement. Une dégénérescence de l'épithélium des cellules germinales du testicule était visible chez 40 % des mâles exposés à la dose moyenne et chez 100 % des mâles exposés à la dose élevée. On a constaté une aspermatogenèse et la formation de cellules géantes syncytiales dans l'épithélium germinal chez les mâles exposés à la dose élevée, ainsi que l'absence de spermatozoïdes dans les canaux épидидymaires. Des cellules géantes syncytiales étaient aussi présentes chez 20 % des

mâles exposés à la dose moyenne. Dans le groupe de dose élevée ayant bénéficié d'une période de récupération (n = 5), la moitié des mâles présentaient une régénération de l'épithélium germinal, 75 % une aspermatogénie et 100 % une perte d'épithélium germinal.

Dans le cadre d'une autre étude d'une durée de 90 jours (Cicmanec et coll., 1991), des beagles mâles et femelles âgés de quatre mois (cinq par sexe et par dose) ont reçu 0, 12,5, 39,5 ou 72 mg/kg p.c. par jour de DCA (neutralisé) dans des capsules de gélatine. On n'a constaté aucun changement important dans le poids des ovaires ou des testicules comparativement aux sujets témoins, ni aucun effet du DCA sur l'histopathologie de l'utérus chez les femelles exposées. Des changements au niveau des testicules (formation de cellules géantes syncytiales et dégénérescence de l'épithélium germinal du testicule) ont été enregistrés chez tous les mâles exposés, de même qu'une atrophie de la prostate chez les mâles exposés à la dose moyenne et à la dose élevée. La gravité des lésions des testicules a augmenté en fonction de la dose chez les sujets exposés à la dose moyenne et à la dose élevée.

Au cours d'une étude sur l'exposition subchronique d'une durée de 13 semaines (Katz et coll., 1981), des chercheurs ont observé des effets semblables sur les testicules chez des beagles mâles âgés de 10 à 12 mois (3-4 par dose) auxquels ils avaient administré des doses de 0, 50, 75 ou 100 mg/kg p.c. par jour de DCA (sel de sodium) dans des capsules. Tous les mâles exposés présentaient des changements testiculaires au niveau de l'épithélium germinal (dégénérescence de l'épithélium germinal, vacuolisation des cellules de Leydig et formation de cellules géantes syncytiales), ainsi qu'une atrophie de la prostate. On a laissé un mâle du groupe exposé à la dose élevée se rétablir pendant quatre semaines après le traitement. La prostate semblait normale et il y avait des signes de régénération de l'épithélium germinal avec la spermatogénèse.

Dans le cadre d'un essai biologique modifié de cancérogenèse chez des rats F344 mâles, DeAngelo et coll. (1996) ont signalé que le poids absolu et le poids relatif des testicules augmentaient légèrement chez les sujets exposés à la dose moyenne (500 mg/L), mais que le poids absolu diminuait chez ceux exposés à la dose élevée (1 600 mg/L).

10.5.3 Acide trichloroacétique

On n'a pas trouvé d'études sur la reproduction.

Dans une étude sur le développement, des rats Long-Evans femelles gravides (n = 20-26) ont reçu par gavage 0, 330, 800, 1 200 ou 1 800 mg/kg p.c. par jour de TCA (neutralisé) (sous forme de sel de sodium) les jours 6 à 15 de la gestation. Les chercheurs n'ont observé aucune mort liée au traitement chez les mères au cours de l'étude. Ils ont relevé une augmentation, liée à la dose, de la fréquence des résorptions par portée (34 %, 62 % et 90 % des implants se sont résorbés à des doses de 800, 1 200 et 1 800 mg/kg p.c. par jour respectivement) à des doses toxiques pour la mère (diminution de la prise de poids et augmentation, liée à la dose, du poids de la rate et des reins). Ils ont constaté à toutes les doses une réduction, liée à la dose, du poids et de la longueur du fœtus, ainsi qu'une augmentation, également liée à la dose, de la fréquence des anomalies des tissus mous (de 9 % à 330 mg/kg p.c. par jour à 97 % à 1 800 mg/kg p.c. par jour). Les anomalies des tissus mous ont touché principalement l'appareil cardiovasculaire et il s'agissait de malformations du septum interventriculaire et de lévocardie congénitale. Les auteurs ont toutefois signalé que cette lignée de rats était un peu sensible à la lévocardie. Les deux doses les plus élevées ont aussi provoqué une augmentation des malformations

squelettiques (principalement au niveau de l'orbite). On considère que la LOAEL chez la mère est de 330 mg/kg p.c. par jour, compte tenu des changements de poids au niveau de la rate et du rein. La LOAEL pour le développement est de 330 mg/kg p.c. par jour, compte tenu des augmentations de la fréquence des anomalies des tissus mous (Smith et coll., 1989). On n'a pas fixé de NOAEL, mais on a calculé une dose repère de 218 mg/kg p.c. par jour pour les effets toxiques sur le développement (Santé Canada, 2004b) à des fins de comparaison avec d'autres effets constatés dans le cas du TCA.

Des études antérieures sur le développement portant sur le TCE ont révélé une augmentation des lésions cardiaques congénitales chez les rats, mais on a avancé que ces effets pouvaient être attribuables à des métabolites du TCE (Johnson et coll., 1998). C'est pourquoi des chercheurs ont réalisé des études sur le développement qui ont porté sur plusieurs métabolites du TCE, y compris le TCA, afin d'identifier les métabolites responsables. Les deux études qui ont englobé le TCA sont décrites ci-dessous, mais elles ne sont pas concluantes en ce qui concerne les malformations cardiaques observées, puisqu'elles ont utilisé des méthodologies différentes et produit des résultats contradictoires.

Dans une étude, Johnson et coll. (1998) ont administré à des rats Sprague-Dawley femelles gravides des concentrations de 0 mg/L (n = 55) ou 2 730 mg/L (n = 11) (0 ou 290 mg/kg p.c. par jour) de TCA (neutralisé) dans l'eau potable au cours des jours de gestation 1 à 22. Ils ont observé une diminution importante de la prise de poids corporel chez les femelles traitées par rapport aux témoins. Parmi les effets sur le développement figurait une augmentation statistiquement significative du nombre de résorptions, de sites d'implantation et de malformations des tissus mous cardiaques (10,53 % contre 2,15 % chez les témoins).

Fisher et coll. (2001) ont administré par gavage à un groupe de 19 rats Sprague-Dawley femelles gravides une dose de 300 mg/kg p.c. par jour de TCA (neutralisé) pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Ils ont administré de l'eau à un groupe témoin (n = 19). La prise de poids moyenne chez la mère a été beaucoup moins importante que chez les témoins les jours 7 à 15 et 18 à 21 de la gestation. Les chercheurs ont constaté une réduction statistiquement significative du poids corporel du fœtus (selon le fœtus et selon la portée) chez les sujets exposés. Ils n'ont pas observé de malformation cardiaque à 300 mg/kg p.c. par jour, contrairement à Smith et coll. qui en avaient signalé dans leur étude précédente (1989).

10.5.4 Acide monobromoacétique

Le MBA n'a fait l'objet d'aucune étude rigoureuse quant à ses effets sur le développement. Randall et coll. (1991) ont publié un abrégé d'une étude sur le MBA (acide) chez des rats Long-Evans, qui indique une possibilité de malformation des tissus mous chez les petits en présence d'effets toxiques chez la mère, mais l'étude finale n'a jamais été publiée.

On n'a pas observé d'effets indésirables sur la reproduction chez des rats Sprague-Dawley mâles auxquels on avait administré 0 ou 100 mg/kg p.c. de MBA (neutralisé) en une seule dose ou 0 ou 25 mg/kg p.c. par jour pendant 14 jours (Linder et coll., 1994a).

10.5.5 Acide dibromoacétique

Des chercheurs n'ont constaté aucun effet sur le début de la gestation chez des groupes de rats Holtzman femelles à maturité (huit par dose et par expérience) auxquels on avait

administré par gavage 0, 62,5, 125 ou 250 mg/kg p.c. de DBA (neutralisé) par jour au cours des jours 1 à 8 de la gestation. Un groupe de femelles a été sacrifié le jour 9 ou le jour 20 de la gestation. Le seul effet observé était une élévation de la concentration de 17β -oestradiol sérique à la dose la plus élevée, chez les femelles sacrifiées le jour 9 de la gestation (Cummings et Hedge, 1998).

On n'a réalisé aucune étude adéquate sur le développement. Deux essais de dépistage d'effets sur le développement (gavage oral avec du DBA neutralisé) portant sur des souris CD-1 ont été publiés sous forme d'abrévés par Narotsky et coll. (1996, 1997). Même si les études ont laissé entendre qu'il y avait des effets sur le développement en présence ou en l'absence d'effets toxiques chez la mère, on n'a fourni aucune donnée statistique dans l'un ou l'autre des abrévés, ni publié d'étude finale pour confirmer ces résultats.

Des modifications, liées à la dose, du cycle œstral chez des rats Sprague-Dawley femelles ont été observées à des doses de 90 et 270 mg/kg p.c. par jour lorsqu'on a administré aux animaux pendant 14 jours consécutifs du DBA (neutralisé) dans l'eau potable (Balchak et coll., 2000), mais on n'a constaté aucune altération aux doses les plus faibles (10 ou 30 mg/kg p.c. par jour) au cours de la même étude ou d'une exposition d'une durée de 20 semaines à une dose de 5, 16 ou 33 mg/kg p.c. par jour (Murr et Goldman, 2005).

Dans une étude sur l'eau potable portant sur deux générations, des groupes de rats Sprague-Dawley (30 par sexe et par dose) ont reçu du DBA (à une pureté de 97 % dans de l'eau désionisée) en continu dans leur eau potable à des concentrations de 0, 50, 250 ou 650 mg/L (équivalant à 0, 4,4-11,6, 22,4-55,6 et 52,4-132,0 mg/kg p.c. par jour respectivement) (Christian et coll., 2002). Les doses ont été calculées à partir d'une étude de Christian et coll. (2001) sur la reproduction et le développement visant à délimiter la gamme de doses à utiliser. Les chercheurs ont constaté une réduction de la consommation d'eau à toutes les doses chez les parents (P) et la génération F1. Chez les sujets du groupe exposés à la dose la plus forte des générations P et F1, ils ont observé des signes cliniques associés à la réduction de la consommation d'eau, une baisse du poids corporel, une diminution de la prise de poids et une réduction de la consommation d'aliments. La consommation d'aliments a aussi diminué chez les sujets du groupe F1 exposés à la dose moyenne. Toutes les doses administrées à la génération F1 pendant la lactation ont entraîné une diminution du poids corporel, ce qui a nécessité le report du sevrage au jour 29. De légers retards de la maturation sexuelle (séparation du prépuce, ouverture du vagin) chez les rats F1 qui avaient reçu la dose la plus forte et une diminution importante de la distance anogénitale le jour 22 de la lactation chez les petits mâles F2 des groupes exposés aux doses moyennes et fortes ont aussi été attribués à un retard général de croissance associé à une réduction importante du poids corporel. La performance reproductrice et le développement des rats femelles n'ont pas changé à toutes les doses pour les générations P et F1. Chez les mâles, le traitement n'a pas eu d'effet non plus sur la motilité des spermatozoïdes, leur nombre et leur densité, ni sur les spermatozoïdes anormaux. L'histopathologie des organes reproducteurs des mâles P et F1 exposés aux doses moyenne et élevée a toutefois révélé une altération de la production de spermatozoïdes (augmentation liée à la dose des spermatides retenus au stade 19 dans les tubules aux stades IX et X, et présence de corps résiduels anormaux dans les tubules séminifères touchés), ainsi que des changements au niveau des tubules épидидymaires. On a constaté des effets sur la reproduction chez les mâles F1 exposés à la dose élevée, soit une augmentation

importante de la malformation unilatérale du tractus reproducteur (petitesse ou absence des épидидymes et petits testicules). Les auteurs ont établi, pour la toxicité générale, une NOAEL parentale de 50 mg/L (4,4-11,6 mg/kg p.c. par jour) en se fondant sur une augmentation du poids absolu et relatif des reins et du foie en l'absence d'histopathologie. Dans un projet de rapport, l'U.S. EPA (2005a) a proposé pour la reproduction et le développement une LOAEL de 250 mg/L (ou 22,4-55,6 mg/kg p.c. par jour) basée sur une spermatogenèse anormale chez les mâles P et F1 et une NOAEL de 50 mg/L (4,4-11,6 mg/kg p.c. par jour).

Des effets au niveau des testicules ont été observés dans une étude d'une durée de 13 semaines portant sur l'eau potable (Melnick et coll., 2007; NTP, 2007) au cours de laquelle des souris B6C3F1 mâles et des rats F344 mâles ont été exposés à des doses de 0, 125, 250, 500, 1 000 ou 2 000 mg/L de DBA (neutralisé à un pH de 5) (équivalant à 0, 16, 30, 56, 115 et 230 mg/kg p.c. par jour chez les souris et à 0, 10, 20, 40, 90 et 166 mg/kg p.c. par jour chez les rats). Une atrophie testiculaire de l'épithélium germinale de même que des réductions importantes du poids des testicules, de la motilité et des concentrations des spermatozoïdes ont été relevées chez les rats mâles exposés à une forte dose, de même qu'une augmentation importante de l'hypospermie. Un retard de la spermiation accompagné de la formation de corps résiduels atypiques a été constaté chez les souris mâles exposées aux deux doses les plus fortes et chez les rats exposés uniquement aux doses moyennes (500 et 1 000 mg/L). La dose la plus faible associée à des effets testiculaires chez les rats s'élevait à 500 mg/L. Le NTP (2007) a fait état d'une NOEL de 250 mg/L pour les lésions testiculaires chez le rat. Des effets similaires (tels qu'une diminution du poids des testicules, un retard de la spermiation ou la présence de corps résiduels atypiques) ont été relevés chez les rats (1 000 mg/L et plus) et les souris (500 mg/L et plus) exposés pendant plus de deux semaines (Melnick et coll., 2007; NTP, 2007).

Des effets spermatoxiques et testiculaires, à savoir une atrophie des testicules et une altération des spermatozoïdes (motilité, morphologie, nombre, spermatozoïdes soudés ou anormaux, rétention accrue des spermatides au stade 19, corps résiduels atypiques), ont aussi été observés chez des rats Sprague-Dawley auxquels on a administré une dose unique ou des doses répétées de TCA (neutralisé ou acide) par voie orale (Linder et coll., 1994a,b, 1995; Vetter et coll., 1998; Tsuchiya et coll., 2000; Holmes et coll., 2001).

La capacité de reproduction a été compromise chez les rats mâles gavés au DBA (neutralisé) (Linder et coll., 1995). On a constaté une morphologie anormale des spermatozoïdes, une réduction de leur nombre et de leur motilité, ainsi que des changements de comportement (au cours de l'accouplement) chez les mâles.

Les résultats préliminaires d'études publiées récemment sous forme d'abrévés (Klinefelter et coll., 2000; Veeramachaneni et coll., 2000, 2002; Bodensteiner et coll., 2001) indiquent une perturbation du développement à la puberté, de la fonction reproductrice, de la spermatogenèse et de la fertilité chez les rats et/ou les lapins mâles, ainsi qu'une réduction de la population de follicules primordiaux chez les lapins femelles lorsqu'on administre du DBA (neutralisé) lors de la première exposition *in utero* à compter du jour 15 de la gestation et durant toute la vie. On n'a pas publié d'études finales pour confirmer ces résultats.

11.0 Classification et évaluation

11.1 Acide monochloroacétique

Une étude longitudinale n'a révélé aucun signe de cancérogénicité du MCA chez les souris ou les rats (NTP, 1992). Les tests portant sur la mutagénicité et la génotoxicité du MCA ont aussi donné des résultats en grande partie négatifs. Compte tenu du manque de preuves relatives à la cancérogénicité, on a donc classé le MCA au cours de cette évaluation dans le groupe IV.D des substances peu susceptibles d'être cancérogènes pour l'être humain (Santé Canada, 1994).

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) n'a pas évalué le MCA. L'U.S. EPA (2003) a signalé que, selon les *Draft Revised Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* (U.S. EPA, 1999b), les données sur le MCA étaient « inadéquates pour permettre d'évaluer le potentiel cancérogène pour l'être humain ».

Plusieurs études de longue durée réalisées sur le MCA n'ont pas mis en évidence d'effets cancérogènes. La NOAEL la plus basse de toutes les études provient de l'étude sur l'eau potable réalisée sur des rats pendant 104 semaines par DeAngelo et coll. (1997); à partir de cette étude, Santé Canada a calculé une NOAEL de 3,5 mg/kg p.c. par jour pour les changements dans le poids du corps, du foie, des reins et des testicules liés à l'exposition. On a choisi cette étude pour évaluer le risque, compte tenu de la pertinence du véhicule utilisé (eau potable), de l'absence d'effets importants à faible dose, de la durée de l'étude, ainsi que de la forme de MCA administrée (c.-à-d. en solution neutralisée).

La dose journalière tolérable (DJT) de MCA se calcule ainsi :

$$\text{DJT} = \frac{3,5 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{300} = 0,0117 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 3,5 mg/kg p.c. par jour représente la NOAEL (déterminée par Santé Canada) dans l'étude sur l'exposition chronique de rats réalisée par DeAngelo et coll. (1997);
- 300 représente le facteur d'incertitude ($\times 10$ pour les variations entre espèces, $\times 10$ pour la variation intraspécifique et $\times 3$ pour les lacunes de la base de données, y compris le manque d'études portant sur la reproduction ou le développement).

À partir de la DJT dérivée de la NOAEL, il est possible de calculer un objectif basé sur la santé de la façon suivante :

$$\frac{0,0117 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{1,5 \text{ L}} = 0,1 \text{ mg/L (arrondi)}$$

où :

- 0,0117 mg/kg p.c. par jour représente la DJT calculée ci-dessus;
- 70 kg représente le poids moyen d'un adulte;

- 0,2 représente la proportion de la dose journalière attribuée à l'eau potable. Il s'agit d'une valeur par défaut puisqu'il n'y a pas suffisamment de données pour calculer la valeur réelle;
- 1,5 L représente la consommation quotidienne moyenne d'eau potable chez l'adulte.

11.2 Acide dichloroacétique

Des tumeurs du foie ont été signalées tant chez les souris que chez les rats au cours de plusieurs essais biologiques de cancérogénicité (Herren-Freund et coll., 1987; Bull et coll., 1990; Daniel et coll., 1992; Richmond et coll., 1995; DeAngelo et coll., 1996, 1999; Pereira et Phelps, 1996) et sont considérées comme des preuves suffisantes pour classer le DCA comme agent cancérogène pour les animaux. Le mécanisme exact de la tumorigénicité n'a pas été déterminé, et des tests portant sur le pouvoir mutagène et génotoxique ont donné des résultats surtout négatifs ou équivoques dans des systèmes de tests sur des bactéries et des mammifères. On ne sait pas pour le moment si la cancérogénicité du DCA est médiée par un mécanisme non génotoxique. Le DCA n'a pas provoqué de prolifération des peroxyosomes (Tong et coll., 1998b).

Le DCA a été classé dans le Groupe II des substances probablement cancérogènes pour l'être humain, compte tenu de l'existence de preuves suffisantes chez les animaux mais non chez les êtres humains (Santé Canada, 1994). Le CIRC (2004) a classé récemment le DCA dans le Groupe 2B des substances possiblement cancérogènes pour l'être humain, en se fondant sur des preuves suffisantes de sa cancérogénicité chez les animaux de laboratoire et inadéquates chez l'être humain. Dans son édition de 2006 des normes et avis sanitaires relatifs à l'eau potable, l'U.S. EPA (2006) considère que le DCA est probablement cancérogène pour l'être humain, d'après ses *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* de 2005. Elle se base sur « les données courantes et le manque de données concluantes sur le mode d'action du DCA à des doses pertinentes sur le plan environnemental » (U.S. EPA, 2003c). Il n'y a pas de renseignements disponibles sur les effets mutagènes du DCA chez l'être humain (CHEMINFO, 2003c).

Plusieurs essais biologiques portant sur la cancérogénicité du DCA ont signalé des tumeurs au foie, chez les souris comme chez les rats. On a choisi les tumeurs du foie (carcinomes hépatocellulaires) chez les souris pour évaluer le risque de cancer, car au cours de la seule étude disponible sur les rats, on a utilisé une dose élevée que les rats ne toléraient pas bien et qu'il a fallu réduire à plusieurs reprises. On a donc calculé les risques de cancer en fonction des résultats d'une étude adéquate de longue durée (90-100 semaines) sur l'eau potable chez des souris B6C3F1 mâles, réalisée par DeAngelo et coll. (1999). Dans le cas des tumeurs du foie (carcinomes hépatocellulaires) constatées chez les souris mâles, un rapport dose-réponse approprié a été noté. La pertinence du véhicule utilisé (eau potable), la forme du DCA administré (c.-à-d. solution neutralisée), la durée de l'étude, ainsi que l'utilisation de nombreux groupes de doses (cinq doses et un groupe témoin), sont au nombre des autres facteurs ayant motivé le choix de cette étude pour l'évaluation du risque. On n'a pas pu calculer de NOEL dans le cas de l'hépatocarcinogénicité à cause de l'augmentation importante de la multiplicité des carcinomes hépatocellulaires observés à la dose la plus faible, soit 8 mg/kg p.c. par jour (0,58 comparativement à 0,28 chez les sujets témoins) (DeAngelo et coll., 1999).

Comme le DCA est classé parmi les substances probablement cancérogènes et qu'on ignore si sa cancérogénicité est médiée par un mécanisme non génotoxique, Santé Canada a

décidé d'utiliser une extrapolation linéaire du risque associé à une faible dose pour calculer le risque de cancer. Cette façon de procéder concorde avec les dernières *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* de l'U.S. EPA (2005), selon lesquelles [TRADUCTION] « lorsque l'évaluation de toutes les données dont on dispose ne permet pas d'établir le mode d'action pour un siège de tumeur et lorsqu'une telle approche est scientifiquement plausible d'après les données disponibles, on a recours à une extrapolation linéaire à défaut de mieux, parce que l'extrapolation linéaire est généralement considérée comme une approche qui protège la santé. Les approches non linéaires ne devraient pas en règle générale être utilisées dans des cas où le mode d'action n'a pas été établi. »

Le risque unitaire peut donc être évalué par la méthode linéarisée à degrés multiples (Santé Canada, 2004a) en utilisant le nombre de souris B6C3F1 mâles dans chaque groupe de dose qui ont développé des carcinomes hépatocellulaires après avoir été exposées au DCA dans l'eau potable pendant 90-100 semaines (DeAngelo et coll., 1999).

Dans cette méthode, on adapte le modèle à degrés multiples aux données sur la dose-réponse et on applique au risque unitaire la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la composante linéaire. On calcule le modèle à degrés multiples au moyen de l'équation suivante :

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

où d représente la dose; k , le nombre de groupes de dose dans l'étude (à l'exclusion du groupe témoin); $P(d)$, la probabilité que l'animal ait une tumeur à la dose d ; et où $q_i > 0$, $i = 0, \dots, k$ sont les paramètres à calculer. On entend par risque unitaire l'augmentation du risque excédentaire par dose unitaire; le risque excédentaire se calcule par l'équation

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

Le risque unitaire est applicable à de très faibles doses, vraisemblablement dans la plage à laquelle les êtres humains seraient exposés. Pour une faible dose, d , on peut démontrer que le risque excédentaire équivaut à peu près à $q_1 d$. Ainsi, lorsque l'exposition de 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 l'intervalle de confiance à 95 % sur q_1 et on la représente par q_1^* . Il s'agit du risque unitaire calculé par la méthode linéarisée à degrés multiples.

On a adapté le modèle à degrés multiples en utilisant la méthode THRESH (Howe, 1995) et calculé le risque unitaire par la méthode linéarisée à degrés multiples sans appliquer auparavant le facteur de rajustement cinétique. La valeur P utilisée pour les tests de manque d'ajustement (chi-carré) était de 0,87, ce qui indique que le modèle était bien adapté aux données. On a converti les unités des risques unitaires en concentrations dans l'eau potable en multipliant par le taux de consommation d'un être humain (1,5 L/jour) et en divisant par le poids corporel type d'un humain (70 kg).

Il est aussi possible d'appliquer un facteur de rajustement cinétique d'animal à humain (KA, aussi appelé facteur d'échelle allométrique, qui corrige les différences dans le poids du corps entre les animaux et les humains), que l'on calcule au moyen de l'équation suivante :

Il est aussi possible d'appliquer un facteur de rajustement cinétique d'animal à humain (KA, aussi appelé facteur d'échelle allométrique, qui corrige les différences dans le poids du corps entre les animaux et les humains), que l'on calcule au moyen de l'équation suivante :

$$KA = \left(\frac{\text{poids de l'animal en kg}}{70\text{kg}} \right)^{1/4}$$

où 70 kg représente le poids corporel type d'un humain. Comme le facteur d'échelle allométrique est appliqué au risque unitaire après la modélisation, on a utilisé un poids de souris de 43,9 g dans la formule ci-dessus. Il s'agissait du poids moyen des sujets du groupe témoin.

Le risque unitaire à vie de cancer pour l'être humain associé à l'ingestion de 1 µg de DCA/L dans l'eau potable a été estimé à $1,02 \times 10^{-6}$ (fondé sur la présence de tumeurs du foie et de carcinomes hépatocellulaires).

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. Les concentrations estimatives de ces types de tumeurs fondées sur le modèle décrit ci-dessus et les risques unitaires calculés correspondants de cancer chez l'être humain pendant toute la vie sont les suivants :

Risque à vie	Concentration dans l'eau potable (µg/L)
10^{-4}	98,1 (arrondi à 100)
10^{-5}	9,81 (arrondi à 10)
10^{-6}	0,98 (arrondi à 1)

À partir de la concentration la plus prudente dans l'eau potable estimée pour un risque à vie de cancer chez l'être humain de 10^{-5} , on dérive un objectif basé sur la santé de 0,01 mg/L (10 µg/L) pour le DCA dans l'eau potable.

On a entrepris une autre analyse au cours de laquelle on a appliqué le facteur de rajustement cinétique aux doses expérimentales avant de modéliser les données. Cette opération visait à faciliter les comparaisons avec la méthodologie de l'U.S. EPA (2003c). On a adapté le modèle à degrés multiples en utilisant l'outil THRESH (Howe, 1995) et calculé les risques unitaires au moyen de la méthode linéarisée à degrés multiples après avoir appliqué au préalable le facteur de rajustement cinétique. Les résultats ont démontré que l'application du rajustement cinétique de l'animal à l'humain avant ou après l'adaptation du modèle n'avait aucun effet sur les risques unitaires calculés ni sur les concentrations.

11.3 Acide trichloroacétique

On a démontré de façon constante que le TCA administré dans l'eau potable causait l'apparition de tumeurs du foie chez la souris mais non chez le rat. Il a été établi que le mécanisme à l'origine de tumeurs du foie chez la souris repose sur la prolifération des

peroxysomes, ce qui peut ou non être pertinent pour l'être humain (Cattley et coll., 1998). Le TCA a été considéré comme faiblement génotoxique.

Comme il existe des données probantes indiquant que la cancérrogénicité du DBA est limitée à une seule espèce de rongeurs, la souris, et vu que les données concernant l'être humain sont inadéquates, le TCA a été classé au cours de cette évaluation dans le Groupe III des substances possiblement cancérogènes pour l'être humain (Santé Canada, 1994). Selon le CIRC (1995), il n'y a pas suffisamment de preuves de sa cancérrogénicité chez l'être humain et les données sur sa cancérrogénicité chez les animaux de laboratoire sont limitées. L'U.S. EPA (1986) avait classé le TCA comme agent possiblement cancérogène pour l'être humain, mais en vertu des *Draft Revised Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* de 1999 (U.S. EPA, 1999b), elle a déclaré ensuite (2003b) qu'il existait des données indiquant que le TCA était cancérogène, mais qu'elles ne suffisaient pas pour évaluer sa cancérrogénicité pour l'être humain.

Des études de longue durée sur l'eau potable ont mis au jour des tumeurs du foie chez la souris, mais non chez le rat. Comme on ne sait pas si le mécanisme sous-jacent est pertinent pour l'être humain, on a choisi pour évaluer le risque une étude de longue durée sur le rat avec un paramètre final autre que le cancer. L'étude sur l'eau potable d'une durée de 104 semaines réalisée par DeAngelo et coll. (1997) a aussi montré que la NOAEL la plus faible, soit 32,5 mg/kg p.c. par jour, était fondée sur des changements liés au traitement (baisse du poids corporel, augmentation de l'activité des enzymes sériques dans le foie et histopathologie hépatique comparativement aux animaux témoins). La pertinence du véhicule utilisé (eau potable), l'absence d'effets importants à faible dose, la durée de l'étude et la forme sous laquelle le TCA a été administré (c.-à-d. solution neutralisée) sont au nombre des autres raisons pour lesquelles on a choisi cette étude.

Il est possible de calculer la DJT dans le cas du TCA de la façon suivante :

$$\text{DJT} = \frac{32,5 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1\ 000} = 0,0325 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 32,5 mg/kg p.c. par jour représente la NOAEL établie dans l'étude sur l'exposition chronique de rats publiée par DeAngelo et coll. (1997);
- 1 000 représente le facteur d'incertitude ($\times 10$ pour la variation entre espèces, $\times 10$ pour la variation intraspécifique et $\times 10$ pour les lacunes des bases de données, y compris le manque d'études multigénérationnelles sur la reproduction ainsi que la cancérrogénicité possible).

En utilisant la DJT dérivée de la NOAEL, il est possible de calculer un objectif basé sur la santé de la façon suivante :

$$\frac{0,0325 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0,2}{1,5 \text{ L/j}} = 0,3 \text{ mg/L (valeur arrondie)}$$

où :

- 0,0325 mg/kg p.c. par jour représente la DJT calculée ci-dessus;
- 70 kg représente le poids moyen d'un adulte;
- 0,2 représente la proportion de la dose journalière attribuée à l'eau potable; il s'agit d'une valeur par défaut, puisqu'il n'y a pas suffisamment de données pour calculer la valeur réelle;
- 1,5 L/j représente la consommation quotidienne moyenne d'eau potable chez l'adulte.

11.4 Acide monobromoacétique

Ce document ne contient pas suffisamment de données sur la toxicité du MBA pour établir un objectif basé sur la santé. Des études d'exposition aiguë par voie orale ont démontré que le MBA présentait une toxicité aiguë. On n'a toutefois pas réalisé ni publié d'études sur l'exposition subchronique ou chronique au MBA, ni sur la cancérogénicité du MBA; on n'a pas effectué non plus d'études normalisées sur le développement ou sur de multiples générations. Les études sur la mutagénicité et la génotoxicité ont produit des résultats contradictoires.

Le MBA a été classé au cours de cette évaluation dans le Groupe IV des substances inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'être humain, à cause de l'inadéquation des données tirées des études animales (Santé Canada, 1994). En vertu des *Draft Revised Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* de 1999, l'U.S. EPA (2005a) a aussi classé les données sur le MBA comme [TRADUCTION] « inadéquates pour évaluer le potentiel cancérogène chez l'être humain ». Le CIRC n'a pas évalué ni classé le MBA.

11.5 Acide dibromoacétique

Selon la seule étude de toxicité aiguë orale qui a été effectuée, le DBA exerce des effets modérément toxiques. Des études de toxicité subchronique et chronique semblent indiquer que le foie est l'organe cible. Des études sur la reproduction font état d'effets médiés par le sexe masculin, mais on ne dispose comme rapports d'études sur le développement que d'abrégés (données limitées), qui semblent néanmoins indiquer une fœtotoxicité. D'autres études doivent être effectuées afin d'évaluer convenablement les effets toxiques du DBA sur le développement. Les études de mutagénicité disponibles sont limitées et les résultats contradictoires.

Une étude récente de 2 ans sur l'eau potable chez la souris et le rat réalisée par le NTP (2007) (également publiée sous forme de résumé par Melnick et coll., 2007) a montré que le DBA avait un effet cancérogène sur plusieurs organes chez les animaux de laboratoire, des tumeurs étant induites dans le foie et le poumon des souris, dans la cavité abdominale (mésothéliomes) des rats mâles et dans le système hématopoïétique (leucémie à cellules mononucléées) des rats femelles. Santé Canada a donc classé le DBA dans le Groupe II des substances probablement cancérogènes pour l'être humain, compte tenu de l'existence de preuves suffisantes chez les animaux mais non chez les humains (Santé Canada, 1994). Le DBA n'a pas été évalué ni classé par le CIRC. En 2005, avant la publication de ces nouvelles études, l'EPA des États-Unis (2005a) a indiqué que, d'après les *Draft Revised Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* de 1999, les données concernant le DBA étaient considérées « inadéquates pour une évaluation du potentiel cancérogène chez l'être humain ».

Compte tenu de la nouvelle classification du DBA parmi les substances probablement cancérigènes, on a choisi la méthode linéarisée à degrés multiples pour calculer les risques unitaires. L'application du modèle à degrés multiples est décrite à la section 11.2.

On a adapté les modèles à degrés multiples en utilisant la méthode THRESH (Howe, 1995) et calculé les risques unitaires (Santé Canada, 2007a). Un facteur de rajustement cinétique d'animal à humain (KA) a été appliqué aux risques unitaires finaux, en présumant qu'un rat pèse 0,35 kg, une souris 0,03 kg et un humain 70 kg. La formule pour le KA est également décrite à la section 11.2. Un test de manque d'ajustement chi-carré a été effectué pour les ajustements du modèle. Les degrés de liberté pour ce test équivalent à k moins le nombre de q_i dont les valeurs estimatives sont autres que zéro. Une valeur P inférieure à 0,05 indique un manque d'ajustement significatif. Lorsqu'on utilisait ce critère, certains modèles présentaient un manque d'ajustement significatif en raison d'une courbe dose-réponse inégale. Bien qu'aucun modèle simple ne puisse décrire adéquatement ces données, ce type de modèles offre un ajustement visuel raisonnable. En revanche, dans le cas du DCA, le modèle s'ajuste bien aux données. Les calculs pour les risques unitaires (bruts et convertis au moyen d'un facteur d'échelle allométrique) associés au DBA et les valeurs P pour le manque d'ajustement sont présentés dans le document de Santé Canada (2007b).

Les risques unitaires estimés à vie associés à l'ingestion de 1 µg/L de DBA dans l'eau potable variaient entre $0,14 \times 10^{-6}$ et $4,26 \times 10^{-6}$. La plage de risque unitaire a été calculée sur la base de l'incidence des mésothéliomes observée chez les rats mâles ($0,14 \times 10^{-6}$), utilisée comme limite inférieure (la moins sensible), et l'incidence des adénomes/carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles ($4,26 \times 10^{-6}$), utilisée comme limite supérieure (la plus sensible).

Les concentrations estimatives pour ces types de tumeurs et les risques unitaires à vie de cancer chez les humains qui leur correspondent sont les suivants :

Risque à vie	Concentration dans l'eau potable (µg/L)
10^{-4}	23,5 - 701,6
10^{-5}	2,3 - 70,2
10^{-6}	0,23 - 7,0

À partir de la concentration la plus prudente dans l'eau potable estimée pour un risque à vie de cancer chez l'être humain de 10^{-5} , on dérive un objectif basé sur la santé de 0,002 mg/L (2 µg/L) (arrondi) pour le DBA dans l'eau potable.

11.6 Considérations internationales

Plusieurs agences ont passé en revue les AHA et établi des lignes directrices ou des normes en fonction de divers facteurs, comme la meilleure technologie disponible ou les effets sur la santé.

L'OMS (2004a,b, 2005) a formulé des recommandations distinctes pour trois des AHA : le MCA (20 µg/L), le DCA (valeur provisoire recommandée de 50 µg/L) et le TCA (200 µg/L). Bien que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ait recommandé une valeur basée sur la santé de 40 µg/L pour le DCA en se fondant sur une limite supérieure de 10^{-5} pour le risque excédentaire à vie de cancer, la recommandation est provisoire parce que [TRADUCTION] « les données sur le traitement sont insuffisantes pour qu'on puisse garantir que la valeur de 40 µg/litre est techniquement réalisable dans une multitude de circonstances » (OMS, 2005). Pour ce qui est du MBA et du DBA, l'OMS (2004c) a jugé que les bases de données étaient inadéquates pour qu'on puisse formuler des recommandations.

La U.S. EPA (2006) a opté pour une approche différente et établi une concentration maximale unique de contaminants de 0,06 mg/L pour les cinq AHA (AHA5) en se fondant sur la meilleure technologie disponible, de même que des concentrations maximales de contaminants cibles non exigibles de 0,03 mg/L pour le MCA, de 0 pour le DCA (en raison de sa cancérogénicité) et de 0,02 mg/L pour le TCA.

12.0 Justification

Comme les AHA présents dans l'eau potable proviennent principalement de la chloration des matières organiques qui se trouvent dans l'eau brute, il importe de reconnaître les avantages importants pour la santé qui découlent de la désinfection par chloration. Le chlore a à peu près 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 surveiller. Oxydant puissant, il peut, à l'état résiduel dans le réseau de distribution d'eau, empêcher la recroissance bactérienne. Même si l'utilisation du chlore peut entraîner la formation de SPD comme les AHA, les efforts de gestion des concentrations d'AHA dans l'eau potable *ne doivent pas* compromettre l'efficacité de la désinfection.

Les AHA et les THM constituent les deux principaux groupes de SPD présents dans l'eau potable et s'y trouvent en général aux concentrations les plus élevées. Il est possible d'utiliser les concentrations de ces contaminants comme indicateurs de la charge totale de tous les SPD qui peuvent être présents dans les approvisionnements d'eau potable. En l'absence d'information sur d'autres SPD, le contrôle et la gestion des AHA et des THM devraient réduire l'exposition aux autres sous-produits et le risque qui en découle. Lorsqu'on met en œuvre des stratégies appropriées de traitement de l'eau potable pour réduire les concentrations d'AHA et de THM, le procédé peut aussi réduire les concentrations d'autres SPD halogénés.

On dispose de suffisamment de données scientifiques pour établir des objectifs basés sur la santé pour quatre AHA : le MCA, le DCA, le TCA et le DBA. Le MCA est classé parmi les substances du Groupe IV (peu susceptibles d'être cancérogènes pour l'être humain). Une valeur cible basée sur la santé de 0,1 mg/L peut être calculée pour le MCA dans l'eau potable, à partir des changements observés dans le poids du corps, du foie, du rein et des testicules chez le rat. Le DCA est classé comme une substance du groupe II (probablement cancérogène pour l'être humain), compte tenu de l'existence de preuves suffisantes chez les animaux mais non chez les humains. Une valeur cible basée sur la santé de 0,01 mg/L peut être établie pour le DCA dans l'eau potable sur la base des tumeurs du foie retrouvées chez les souris et les rats. On a classé le

TCA dans le Groupe III (possiblement cancérigène pour l'être humain), compte tenu de preuves limitées de sa cancérigénicité chez les animaux de laboratoire et de preuves inadéquates chez l'être humain. Une valeur cible basée sur la santé de 0,3 mg/L peut être établie pour le TCA dans l'eau potable. Bien que des études sur des animaux aient mis en évidence un lien entre l'exposition au TCA et les tumeurs hépatiques chez les souris uniquement, on ne sait pas encore si le mécanisme à l'origine de ces tumeurs joue un rôle chez les humains. Le MBA est classé dans le Groupe VI (inclassable en ce qui concerne la cancérigénicité chez l'être humain), car les données provenant d'études sur des animaux sont inadéquates. Aucune valeur cible basée sur la santé ne peut être établie pour le MBA pour le moment. Le DBA est classé dans le Groupe II (probablement cancérigène pour l'être humain), car on dispose de preuves suffisantes chez les animaux mais inadéquates chez les humains. Une valeur cible basée sur la santé de 0,002 mg/L peut être établie pour le DBA dans l'eau potable, compte tenu des tumeurs observées au niveau de plusieurs organes chez les souris et les rats.

Des données récentes sur l'exposition au Canada à des sources d'eau de surface montrent que le DCA et le TCA sont les AHA qui présentent toujours les concentrations les plus élevées dans les réseaux de distribution canadiens. Bien que la proportion de chaque AHA varie selon les conditions, le DCA peut fréquemment représenter de 40 à 60 % de la concentration totale d'AHA. Le DBA ne constitue qu'une petite fraction (en général de moins de 6 %) * de la concentration totale d'AHA.

L'élimination des AHA après leur formation dans les approvisionnements d'eau potable n'est pas considérée comme la meilleure solution pour réduire l'exposition aux AHA. Le moyen le plus efficace et le plus pratique d'abaisser les concentrations d'AHA dans les eaux prêtes au débit consiste à en prévenir la formation, principalement en éliminant les précurseurs organiques. Même si des ajustements du pH peuvent aider à réduire la formation d'AHA, ils peuvent entraîner une augmentation correspondante de la formation d'autres SPD, dont les THM.

Bien qu'il soit possible d'établir des valeurs cibles basées sur la santé pour quatre des cinq AHA et compte tenu des limites techniques relatives à la réduction des concentrations de chaque AHA dans l'eau potable tout en maintenant une désinfection efficace, le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable a fixé à ~~0,8~~ 0,08 mg/L (80 µg/L) la CMA pour les AHA5 totaux dans l'eau potable sur la base d'une moyenne courante annuelle, plutôt que de formuler des recommandations individuelles. Cette approche concorde avec celle de l'U.S. EPA, qui a établi une concentration maximale de contaminants en fonction des meilleures techniques disponibles pour ces mêmes AHA.

On établit à 0,08 mg/L la CMA pour les AHA totaux dans l'eau potable, suivant une stratégie de gestion du risque basée sur les considérations suivantes :

- 1a) Bien que la valeur cible basée sur la santé pour le DBA soit la plus faible valeur calculée, cette substance est également présente en très faibles proportions dans le mélange d'AHA et n'est pas considérée comme le facteur approprié à prendre en compte pour

* Basé sur le tableau 3 - données sur les petits réseaux pour 1999-2000

formuler une recommandation basée sur la santé. Les concentrations moyennes de DBA relevées sont bien en-deçà de la valeur cible basée sur la santé de 0,002 mg/L pour cette substance.

- 1b) La valeur cible basée sur la santé pour le DCA est la plus faible valeur dont il faut tenir compte. La concentration de DCA dans l'eau potable qui représente un risque « essentiellement négligeable » est de 0,01mg/L, mais elle est impossible à atteindre dans les réseaux de distribution sans compromettre l'efficacité de la désinfection.
2. Les LPAQ, fondées sur la capacité des laboratoires de mesurer systématiquement les AHA dans des limites raisonnables de précision et d'exactitude, varient selon chaque AHA et selon la méthode utilisée. Toutefois, toutes les valeurs pour les LPAQ sont bien en-deçà de la CMA.
3. Il doit être possible d'atteindre la CMA à un coût raisonnable. Les données limitées qui existent au Canada indiquent que l'on peut s'attendre à ce que 88 % des usines de traitement qui desservent des populations de plus de 5 000 habitants et 56 % de celles qui desservent des populations de moins de 5 000 habitants puissent atteindre des concentrations d'AHA de 0,08 mg/L. En optimisant les procédés de traitement et en ayant recours à des technologies avancées de traitement pour éliminer les composés organiques avant la désinfection, il sera possible d'obtenir des concentrations d'AHA5 de moins de 0,08mg/L.

Le risque estimé à vie de cancer associé à l'ingestion d'eau potable contenant des concentrations de 0,08 mg/L d'AHA est plus élevé que la plage considérée en général comme « essentiellement négligeable » (c.-à-d. entre 10^{-5} et 10^{-6}). En se fondant sur l'incidence du cancer du foie dans les études animales sur le DCA, on a calculé que le risque estimé à vie de cancer associé à l'ingestion d'eau potable contenant des concentrations de 0,08 mg/L d'AHA s'élevait entre $3,2 \times 10^{-5}$ et $4,8 \times 10^{-5}$ pour des proportions de 40 à 60 % de DCA dans les AHA totaux, respectivement. Bien que l'exposition aux AHA à la concentration recommandée puisse présenter un risque à vie associé au DCA plus élevé que ce qui serait normalement considéré comme négligeable, ce risque est calculé en utilisant une approche très prudente qui surestime en général le risque potentiel.

Il est recommandé que les services de distribution d'eau fassent tout ce qui est en leur pouvoir pour maintenir les concentrations d'AHA au niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre sans compromettre l'efficacité de la désinfection. Dans le cadre de son processus permanent de révision des recommandations, Santé Canada continuera de suivre les nouvelles recherches à ce sujet et recommandera au besoin toute modification jugée appropriée.

13.0 Bibliographie

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 2001. Trichloroethylene BEI. CAS # 79-01-6. Dans : Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 7^e éd. ACGIH, Cincinnati, OH.

Allen, B.C. et Fisher, J.W. 1993. Pharmacokinetic modeling of trichloroethylene and trichloroacetic acid in humans. *Risk Anal.*, 13(1) : 71-86.

Amacher, D.E. et Turner, G.N. 1982. Mutagenic evaluation of carcinogens and non-carcinogens in the L5178Y/TK assay utilizing postmitochondrial fractions (S9) from normal rat liver. *Mutat. Res.*, 97 : 49-65.

Anderson, W.B., Board, P.G., Gargano, B. and Anders, M.W. 1999. Inactivation of glutathione transferase zeta by dichloroacetic acid and other fluorine-lacking alpha-haloalkanoic acids. *Chem. Res. Toxicol.*, 12(12) : 1144-1149.

APHA (American Public Health Association), AWWA (American Water Works Association) et WEF (Water Environment Federation). 2005. Standard methods for the examination of water and wastewater. 21^e éd. APHA, Washington, DC.

Aranda-Rodriguez, R., Benoit, F.M., Lebel, G.L. et Jay, B. 2002. Chlorinated disinfection by-products (CDBPs) in Canadian drinking water – a survey of 27 small systems. Dans : Dixième conférence nationale sur l'eau potable de l'ACEPU, Halifax, Nouvelle-Écosse. Association canadienne des eaux potables et usées, Ottawa, Ontario. p. 140-150.

Ashford, R.D. 1994. Ashford's dictionary of industrial chemicals. Wavelength Publications Ltd., Londres, Royaume-Uni.

Bader, E.L., Hrudey, S.E. et Froese, K.L. 2005. Urinary excretion half life of trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to chlorinated drinking water disinfection by-products. *Occup. Environ. Med.*, 61 : 715-716.

Bakeas, E.B., Economou, A.G., Siskos, P.A. et Frank, H. 2003. Determination of chloroacetates in atmospheric particulate matter. *Environ. Sci. Technol.*, 37(11) : 2336-2339.

Balchak, S.K., Hedge, J.M., Murr, A.S., Mole, M.L. et Goldman, J.M. 2000. Influence of the drinking water disinfection by-product dibromoacetic acid on rat estrous cyclicity and ovarian follicular steroid release *in vitro*. *Reprod. Toxicol.*, 14(6) : 533-539.

Berardi, M.R., Snyder, R., Waritz, R.S. et Cooper, K.R. 1987. Monochloroacetic acid toxicity in the mouse associated with blood-brain barrier damage. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 9(3) : 469-479.

BG Chemie. 1993. Monochloroacetic acid. Dans : Toxicological evaluations. Vol. 6. Potential health hazards of existing chemicals. Springer-Verlag, Berlin. p. 1-32.

Bhat, H.K. et Ansari, G.A.S. 1989. Covalent interactions of chloroacetic and acetic acids with cholesterol. *J. Biochem. Toxicol.*, 4(3) : 189-193.

Bhat, H.K., Ahmed, A.E. et Ansari, G.A.S. 1990. Toxicokinetics of monochloroacetic acid: A whole-body autoradiography study. *Toxicology*, 63 : 35-43.

- Bhunya, S.P. et Behera, B.C. 1987. Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCA) as revealed by different cytogenetic assays: bone marrow chromosome aberration, micronucleus and sperm-head abnormality in the mouse. *Mutat. Res.*, 188 : 215-221.
- Bhunya, S.P. et Das, P. 1987. Bone marrow chromosome aberration and sperm-head abnormality in mice *in vivo* induced by monochloroacetic acid (MCA). *Chromosome Information Service*, 42 : 28-30.
- Bodensteiner, K.J., Veeramachaneni, R., Klinefelter, G.R., Kane, C.M., Higuchi, T.T., Moeller, C.L. et Sawyer, H.R. 2001. Chronic exposure to dibromoacetic acid (DBA), a commonly occurring disinfection by-product in drinking water, diminishes primordial follicle populations in the rabbit. *Biol. Reprod.*, 64 : 122 (abrégé).
- Boethling, R.S. et Alexander, M. 1979. Effect of concentration of organic chemicals on their biodegradation by natural microbial communities. *Appl. Environ. Microbiol.*, 37 : 1211-1216.
- Bove, F.J., Fulcomer, M.C., Klot, J.B., Esmart, J., Dufficy, E.M. et Savrin, J.E. 1995. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am. J. Epidemiol.*, 141 : 850-862.
- Bryant, B.J., Jokinen, M.P., Eustis, S.L., Thompson, M.B. et Abdo, K.M. 1992. Toxicity of monochloroacetic acid administered by gavage to F344 rats and B6C3F1 mice for up to 13 weeks. *Toxicology*, 72(1) : 77-87.
- Budavari, S., O'Neil, M.J. et Smith, A. (dir.). 1996. *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. Merck and Co., Inc., Whitehorse, NJ. p. 2158, 3095, 9757-9758.
- Bull, R.J. 1995. Carcinogenic properties of brominated haloacetates. Disinfection by-products in drinking water; critical issues in health effects research. ILSI Workshop Report. Health and Environmental Science Institute, International Life Sciences Institute, Washington, DC. p. 29.
- Bull, R.J. 2000. Mode of action of liver tumor induction by trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 2) : 241-259.
- Bull, R.J., Sanchez, I.M., Nelson, M.A., Larson, J.L. et Lansing, A.J. 1990. Liver tumour induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology*, 63 : 341-359.
- Bull, R.J., Sasser, L.B. et Lei, X.C. 2004. Interaction in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male B6C3F1 mice. *Toxicology*, 199 : 169-183.
- Carter, J.H., Carter, H.W. et DeAngelo, A.B. 1995. Biochemical, pathologic and morphometric alterations induced in male B6C3F1 mouse liver by short-term exposure to dichloroacetic acid. *Toxicol. Lett.*, 81 : 55-71.
- Carter, J.H., Carter, H.W., Deddens, J.A., Hurst, B.M., George, M.H. et DeAngelo, A.B. 2003. A 2-year dose-response study of lesion sequences during hepatocellular carcinogenesis in the male B6C3F1 mouse given the drinking water chemical dichloroacetic acid. *Environ. Health Perspect.*, 111(1) : 53-64.
- Cattley, R.C., Deluca, J., Elcombe, C., Fenner-Crisp, P., Lake, B.G., Marsman, D.S., Pastoor, T.A., Popp, J.A., Robinson, D.E., Schwetz, B., Tugwood, J. et Wahli, W. 1998. Do peroxisome proliferating compounds pose a hepatocarcinogenic hazard to humans? *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 27 : 47-60.
- CE (Commission européenne). 2003. Monochloroacetic acid (MCAA) environmental part. Comité scientifique sur la toxicité, l'écotoxicité et l'environnement, Direction générale Santé et protection des consommateurs, CE, Bruxelles.

Chang, L.W., Daniel, F.B. et DeAngelo, A.B. 1992. Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver *in vivo*, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. *Environ. Mol. Mutagen.*, 20 : 277-288.

Chemada Fine Chemicals. 2002. Bromoacetic acid material safety data sheet. Disponible sur : <http://www.chemada.com>.

CHEMINFO. 2003a. Monochloroacetic acid solutions. N° CAS 79-11-8. Registre n° 516. Profils chimiques établis par le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton, Ontario.

CHEMINFO. 2003b. Monochloroacetic acid. N° CAS 79-11-8. Registre n° 767. Profils chimiques établis par le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton, Ontario.

CHEMINFO. 2003c. Dichloroacetic acid. N° CAS 79-43-6. Registre n° 540. Profils chimiques établis par le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton, Ontario.

CHEMINFO. 2003d. Trichloroacetic acid solutions. N° CAS 76-03-9. Registre n° 766. Profils chimiques établis par le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton, Ontario.

CHEMINFO. 2003e. Trichloroacetic acid solid. N° CAS 76-03-9. Registre n° 539. Profils chimiques établis par le Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, Hamilton, Ontario.

Christian, M.S., York, R.G., Hoberman, A.M., Diener, R.M., Fisher, L.C. et Gates, G.A. 2001. Biodisposition of dibromoacetic acid (DBA) and bromodichloromethane (BDCM) administered to rats and rabbits in drinking water during range-finding reproduction and developmental toxicity studies. *Int. J. Toxicol.*, 20(4) : 239-253.

Christian, M.S., York, R.G., Hoberman, A.M., Frazee, J., Fisher, L.C., Brown, W.R. et Creasy, D.M. 2002. Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of dibromoacetic acid (DBA) in rats. *Int. J. Toxicol.*, 21(4) : 237-276.

Cicmanec, J.L., Condie, L.W., Olson, G.R. et Wang, S.-R. 1991. 90-day toxicity study of dichloroacetate in dogs. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 17 : 376-389.

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 1995. Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid. Dans : *Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, Vol. 63. CIRC, Lyon.

CIRC (Centre international de recherche sur le cancer). 2004. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, Vol. 84. CIRC, Lyon.

Cornett, R., James, M., Henderson, G., Cheung, J., Shroads, A. et Stacpoole, P. 1999. Inhibition of glutathione S-transferase and tyrosine metabolism by dichloroacetate: A potential unifying mechanism for its altered biotransformation and toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 262 : 752-756.

Cummings, A.M. et Hedge, J.M. 1998. Dibromoacetic acid does not adversely affect early pregnancy in rats. *Reprod. Toxicol.*, 12(4) : 445-448.

Curry, S.H., Chu, P.I., Baumgartner, T.G. et Stacpoole, P.W. (1985) Plasma concentrations and metabolic effects of intravenous sodium dichloroacetate. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 37: 89-93.

Daniel, F.B., DeAngelo, A.B., Stober, J.A., Olson, G.R. et Page, N.P. 1992. Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde and dichloroacetic acid in B6C3F1 mouse. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 19 : 159-168.

Daubert, T.E. et Danner, R.P. 1989. Physical and thermodynamic properties of pure chemical data compilation. Taylor and Francis, Washington, DC.

DeAngelo, A.B. et Daniel, F.B. 1990. The comparative carcinogenicity of dichloroacetic (DCA) and trichloroacetic acid (TCA) in the male B6C3F1 mouse. *Toxicologist*, 10 : 148 (abrégé).

DeAngelo, A.B. et Daniel, F.B. 1992. An evaluation of the carcinogenicity of the chloroacetic acids in the male F344 rat. *Toxicologist*, 12 : 206 (abrégé).

DeAngelo, A.B., Daniel, F.B., McMillan, L., Wernsing, P. et Savage, R.E. Jr. 1989. Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids. *Toxicol Appl. Pharmacol.*, 101 : 285-298.

DeAngelo, A.B., Daniel, F.B., Stober, J.A. et Olson, G.R. 1991. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 16 : 337-347.

DeAngelo, A.B., Daniel, F.B., Most, B.M. et Olson, G. 1996. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology*, 114 : 207-221.

DeAngelo, A.B., Daniel, F.B., Most, B.M. et Olson, G.R. 1997. Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. *J. Toxicol. Environ. Health*, 52 : 425-445.

DeAngelo, A.B., George, M.H. et House, D.E. 1999. Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F1 mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose response determination and modes of action. *J. Toxicol. Environ. Health*, 58 : 485-507.

DeMarini, D.M., Perry, E. et Sheldon, M.L. 1994. Dichloroacetic acid and related compounds: induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA100. *Mutagenesis*, 9(5) : 429-437.

Demint, R.J., Pringle, J.C., Hattrup, A., Bruns, V.F. et Frank, P.A. 1975. Residues in crops irrigated with water containing trichloroacetic acid. *J. Agric. Food Chem.*, 23(1) : 81-84.

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 1999. Monochloroacetic acid (CAS No. 79-11-8) and its sodium salt (CAS No. 3926-62-3). Joint Assessment of Commodity Chemicals N° 38. ECETOC, Bruxelles, juin.

ECETOC (Centre d'écologie et de toxicologie de l'industrie chimique européenne). 2001. Monochloroacetic acid (CAS No. 79-11-8). Human acute intoxication from monochloroacetic acid: proposals for therapy. Rapport technique n° 81. ECETOC, Bruxelles, novembre.

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

Epstein, D.L., Nolen, G.A., Randall, J.L., Christ, S.A., Read, E.J., Stober, J.A. et Smith, M.K 1992. Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology*, 46(3) : 225-235.

Evans, O.B. 1982. Dichloroacetate tissue concentrations and its relationship to hypolactatemia and pyruvate dehydrogenase activation. *Biochem. Pharmacol.*, 31(19) : 3124-3126.

- Feldhaus, K., Hudson, D., Rogers, D., Horowitz, R.S., Brent, J., Dart, R.C. et Gomez, H. 1993. Pediatric fatality associated with accidental oral administration of monochloroacetic acid (MCA). *Vet. Hum. Toxicol.*, 35 : 344 (abrégé).
- Fisher, J.W., Channel, S.R., Eggers, J.S., Johnson, P.D., MacMahon, K.L., Goodyear, C.D., Sudberry, G.L., Warren, D.A., Latendresse, J.R. et Graeter, L.J. 2001. Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development? *Int. J. Toxicol.*, 20 : 257-267.
- Forkert, P.G., Lash, L., Tardif, R., Tanphaichitr, N., Vandevort, C. et Moussa, M. 2003. Identification of trichloroethylene and its metabolites in human seminal fluid of workers exposed to trichloroethylene. *Drug Metab. Dispos.*, 31(3) : 306-311.
- Fox, A.W., Yang, X., Murli, H., Lawlor, T.E., Cifone, M.A. et Reno, F.E. 1996. Absence of mutagenic effects of sodium dichloroacetate. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 32 : 87-95.
- Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S., Rimpou, J., Margolin, B.H., Resnick, M.A., Anderson, B. et Zeiger, E. 1987. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mutagen.*, 10 : 1-175.
- Ge, R., Yang, S., Kramer, P.M., Tao, L. et Pereira, M.A. 2001. The effect of dichloroacetic acid on DNA methylation and cell proliferation in B6C3F1 mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 15 : 100-106.
- Giller, S., Le Curieux, F., Erb, F. et Marzin, D. 1997. Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis*, 12(5) : 321-328.
- Gonzalez-Leon, A., Schultz, I.R., Xu, G. et Bull, R.J. 1997. Pharmacokinetics and metabolism of dichloroacetate in the F344 rat after prior administration in drinking water. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 146 : 189-195.
- Gosselin, R.E., Smith, R.P. et Hodge, H.C. 1984. *Clinical toxicology of commercial products*. 5^e éd. Williams and Wilkins, Baltimore, MD.
- Grant, W.M. et Schuman, J.S. 1993. *Toxicology of the eye: Effects on the eyes and visual system from chemicals, drugs, metals and minerals, plants, toxins and venoms*. 4^e éd. C.C. Thomas, Springfield, IL. p. 993.
- Gross, B.J., Branchflower, R.V., Burke, T.R., Lees, D.E. et Pohl, L. 1982. Bone marrow toxicity *in vitro* of chloramphenicol and its metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 64 : 557-565.
- Groupe de travail sur les SPCD (sous-produits chlorés de désinfection). 2000. Chlorinated disinfection by-products. Groupe de travail sur les SPCD, Santé Canada, mars.
- Hansch, C., Leo, A., Hoekman, D.H. et Heller, S. 1995. *Exploring QSAR. Hydrophobic, electronic, and steric constants*. ACS Professional Reference Book. American Chemical Society, Washington, DC.
- Harrington-Brock, K., Doerr, C.L. et Moore, M.M. 1998. Mutagenicity of three disinfection by-products: di- and trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5178Y/TK+/- -3.72 mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, 413 : 265-276.
- Hashimoto, H., Azumar, T. et Otsuki, A. 1998. Distribution, sources, and stability of haloacetic acids in Tokyo Bay, Japan. *Environ. Toxicol. Chem.*, 17 (5) : 798-805.
- Heal, M.R., Reeves, N.M. et Cape, J.N. 2003. Atmospheric concentrations and deposition of trichloroacetic acid in Scotland: results from a 2 year sampling program. *Environ. Sci. Technol.*, 37(12) : 2627-2633.

- Heithersay, G.S. et Wilson, D.F. 1988. Tissue responses in the rat to trichloroacetic acid – an agent used in the treatment of invasive cervical resorption. *Aust. Dental J.*, 33(6) : 451-461.
- Herbert, V., Gardner, A. et Colman, N. 1980. Mutagenicity of dichloroacetate, an ingredient of some formulation of pangamic acid (trade-named “vitamin B₁₅”). *Am. J. Clin. Nutr.*, 33 : 1179-1182.
- Herren-Freund, S.L. et Pereira, M.A. 1986. Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. *Environ. Health Perspect.*, 69 : 59-65.
- Herren-Freund, S.I., Pereira, M.A., Khoury M.D. et Olson, G. 1987. The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid, in mouse liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 90 : 183-189.
- Hodgeson, J.W. et Becker, D. 1992. Method 552.1: Determination of haloacetic acids and Dalapon in drinking water by ion exchange liquid-solid extraction and gas chromatography with an electron capture detector. Dans : *Methods for the determination of organic compounds in drinking water – Supplement II. EPA/600/R-92/129. Environmental Protection Agency des États-Unis, Cincinnati, OH. Tableau 2, p. 552.1-22.*
- Hoechst AG. 1974. Résultats non publiés (74.0414) [cité dans OCDE, 2000].
- Hoekstra, E.J. 2003. Review of concentrations and chemistry of trichloroacetate in the environment. *Chemosphere*, 52(2) : 355-369.
- Holmes, M., Suarez, J.D., Roberts, N.L., Mole, M.L., Murr, A.S. et Klinefelter, G.R. 2001. Dibromoacetic acid, a prevalent by-product of drinking water disinfection, compromises the synthesis of specific seminiferous tubule proteins following both *in vivo* and *in vitro* exposures. *J. Androl.*, 22(5) : 878-890.
- 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.
- HSDB (Hazardous Substances Data Bank). 2003. Trichloroacetic acid. Hazardous Substances Databank n° 1779. U.S. National Library of Medicine, Bethesda, MD.
- ILSI (International Life Sciences Institute). 1997. An evaluation of EPA’s proposed guidelines for carcinogenic risk assessment using chloroform and dichloroacetate as case studies: report of an expert panel. Health and Environmental Sciences Institute, ILSI, Washington, DC, novembre.
- Innes, J.M.R., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E.R., Pallotta, A.J., Bates, R.R., Falk, H.L., Gart, J.J., Klein, M., Mitchell, I. et Peters, J. 1969. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J. Natl. Cancer Inst.*, 42(6) : 1101-1114.
- Izumi, M., Hirayama, Y., Sugai, K., Fukumizu, M., Hanaoka, S., Sasaki, M., Kaga, M. et Murayama, K. 2003. [Effets secondaires du dichloroacétate sur une fillette souffrant de troubles mitochondriaux.] *No To Hattatsu*, 35(1) : 54-58 (en japonais).
- James, M.O., Yan, Z., Cornett, R., Jayanti, V.M., Henderson, G.N., Davydova, N., Katovich, M.J., Pollock, B. et Stacpoole, P.W. 1998. Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C]dichloroacetate in male Sprague-Dawley rats. Identification of glycine conjugates, including hippurate, as urinary metabolites of dichloroacetate. *Drug Metab. Dispos.*, 26(11) : 1134-1143 [cité dans U.S. EPA, 2003c].
- Johnson, P.D., Dawson, B.V. et Goldberg, S.J. 1998. Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 32(2) : 540-545.

- Jones, A.R. et Wells, G. 1981. The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat. *Xenobiotica*, 11(11) : 763-770.
- Juuti, S. et Hoekstra, E. 1998. New directions: the origins and occurrence of trichloroacetic acid. *Atmos. Environ.*, 32(17) : 3059-3060.
- Kaphalia, B.S., Bhat, H.K., Khan, M.F. et Ansari, G.A.S. 1992. Tissue distribution of monochloroacetic acid and its binding to albumin in rats. *Toxicol. Ind. Health*, 8(1-2) : 53-61.
- Kargalioglu, Y., McMillan, B.J., Minear, R.A. et Plewa, M.J. 2002. Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella typhimurium*. *Teratogen. Carcinogen. Mutagen.*, 22(2) : 113-128.
- Kato-Weinstein, J., Stauber, A.J., Orner, G.A., Thrall, B.D. et Bull, R.J. 2001. Differential effects of dihalogenated and trihalogenated acetates in the liver of B6C3F1 mice. *J. Appl. Toxicol.*, 21 : 81-89.
- Katz, R., Tai, C.N., Diener, R.M., McConnell, R.F. et Semonick, D.E. 1981. Dichloroacetate, sodium: 3-month oral toxicity study in rats and dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 57 : 273-287.
- Ketcha, M.M., Stevens, D.K., Warren, D.A., Bishop, C.T. et Brashear, W.T. 1996. Conversion of trichloroacetic acid to dichloroacetic acid in biological samples. *J. Anal. Toxicol.*, 20 : 236-241.
- Keys, D.A., Schultz, I.R., Mahle, D.A. et Fisher, J.W. 2004. A quantitative description of suicide inhibition of dichloroacetic acid in rats and mice. *Toxicol. Sci.*, 82 : 381-393.
- Kim, H. et Weisel, C.P. 1998. Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids from chlorinated water. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.*, 8(4) : 555-575.
- King, W.D., Dodds, L., Allen, A.C., Armson, B.A., Fell, D. et Nimrod, C. 2005. Haloacetic acids in drinking water and risk for stillbirth. *Occup. Environ. Med.*, 62(2) : 124-127.
- Klinefelter, G.R., Strader, L., Suarez, J., Roberts, N., Holmes, M. et Mole, L. 2000. Dibromoacetic acid, a drinking water disinfection-by-product, alters male reproductive development and fertility. *Biol. Reprod.*, 62 (Suppl. 1) : 285 (abrégé).
- Koenig, G., Lohmar, E. et Rupprich, N. 2002. Chloroacetic acids. Dans : Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. John Wiley & Sons, Inc. Disponible sur : http://www.mrw.interscience.wiley.com/ueic/articles/a06_537/sect2-fs.html.
- Kohan, M.J., Huggins-Clark, G. et George, S.E. 1998. Mutagenicity of chlorinated and brominated acetic acids. 29th Annual Meeting of the Environmental Mutagen Society, Anaheim, CA, 21-26 mars. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31 (Suppl. 29) : 36 (abrégé).
- Kondo, M., Nishihara, T., Shimamoto, T., Koshikawa, T., Itio, T., Sawamura, R. et Tanaka, T. 1988. Biodegradation test of chemicals by cultivation methods. *Eisei Kagaku*, 34(2) : 188-195 [cité dans HSDB, 2003].
- Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, 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 : 41-53.
- Larson, J.L. et Bull, R.J. 1992. Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rats and mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 115 : 268-277.

- Lash, L.H., Fisher, J.W., Lipscomb, J.C. et Parker, J.C. 2000. Metabolism of trichloroethylene. *Environ. Health Perspect.*, 108 (Suppl. 2) : 177-200.
- Lewinstein, I. et Rotstein, I. 1992. Effect of trichloroacetic acid on the microhardness and surface morphology of human dentin and enamel. *Endodont. Dent. Traumatol.*, 8 : 16-20.
- Lewis, R.J., Sr. (dir.). 2001. *Hawley's condensed chemical dictionary*. 14^e éd. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY. p. 251, 361, 1124.
- Lide, D.R. (dir.). 2003-2004. *CRC handbook of chemistry and physics*. 84^e éd. CRC Press Inc., Boca Raton, FL.
- Lin, E.L., Mattox J.K. et Daniel, F.B. 1993. Tissue distribution, excretion and urinary metabolites of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *J. Toxicol. Environ. Health*, 38(1) : 19-32.
- Linder, R.E., Klinefelter, G.R., Strader, L.F., Suarez, J.D. et Dyer, C.J. 1994a. Acute spermatogenic effects of bromoacetic acids. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 22(3) : 422-430.
- Linder, R.E., Klinefelter, G.R., Strader, L.F., Suarez, J.D., Roberts, N.L. et Dyer, C.J. 1994b. Spermatotoxicity of dibromoacetic acid in rats after 14 daily exposures. *Reprod. Toxicol.*, 8(3) : 251-259.
- Linder, R.E., Klinefelter, G.R., Strader, L.F., Narotsky, M.G., Suarez, J.D., Roberts, N.L. et Perreault, S.D. 1995. Dibromoacetic acid affects reproductive competence and sperm quality in the male rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 28(1) : 9-17.
- Linder, R.E., Klinefelter, G.R., Strader, L.F., Suarez, J.D. et Roberts, N. 1997a. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reprod. Toxicol.*, 11(5) : 681-688.
- Linder, R.E., Klinefelter, G.R., Strader, L.F., Veeramachaneni, D.N.R., Roberts, N.L. et Suarez, J.D. 1997b. Histopathologic changes in the testes of rats exposed to dibromoacetic acid. *Reprod. Toxicol.*, 11(1) : 47-56.
- Lingohr, M.K., Thrall, B.D. et Bull, R.J. 2001. Effects of dichloroacetate (DCA) on serum insulin levels and insulin-controlled signaling proteins in livers of male B6C3F1 mice. *Toxicol. Sci.*, 59 : 178-184.
- Lingohr, M.K., Bull, R.J., Kato-Weinstein, J. et Thrall, B.D. 2002. Dichloroacetate stimulates glycogen accumulation in primary hepatocytes through insulin-independent mechanism. *Toxicol. Sci.*, 68 : 508-515.
- Lukas, G., Vyas, K.H., Brindle, S.D., LeSher, A.R. et Wagner, W.E., Jr. 1980. Biological disposition of sodium dichloroacetate in animals and humans after intravenous administration. *J. Pharmacol. Sci.*, 69(4) : 419-421.
- Lumpkin, M.H., Bruckner, J.V., Campbell, J.L., Dallas, C.E., White, C.A. et Fisher, J.W. 2003. Plasma binding of trichloroacetic acid in mice, rats, and humans under cancer bioassay and environmental exposure conditions. *Drug Metab. Dispos.*, 31(10) : 1203-1207.
- Lytle, D.A. et Schock, M.R. 2005. Formation of Pb(IV) oxides in chlorinated water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 97(11) : 102-114.
- MacKay, J.M., Griffiths, K., Fox, D.A., Howard, C.A., Coutts, C., Wyatt, I. et Styles, J.A. 1995. Trichloroacetic acid: investigation into the mechanism of chromosomal damage in the *in vitro* human lymphocyte cytogenetic assay and the bone marrow micronucleus test. *Carcinogenesis*, 16 : 1127-1133.
- Maruthamuthu, P. et Huie, R.E. 1995. Ferric ion assisted photooxidation of haloacetates. *Chemosphere*, 30(11) : 2199-2207.

- Mather, G.G., Exon, J.H. et Koller, L.D. 1990. Subchronic 90 day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats. *Toxicology*, 64 : 71-80.
- Matsuda, H., Ose, Y., Nagase, H., Sato, T., Kito, H. et Sumida, K. 1991. Mutagenicity of ozonation and chlorination products from p-hydroxybenzaldehyde. *Sci. Total Environ.*, 103 : 141-149.
- McCay, J.A., Musgrove, D.L., Brown, R.D., Johnson, N.A., Karrow, N.A., Guo, T.L., Germolec, D.R. et White, K.L., Jr. 2000. Exposure to disinfection by-product dibromoacetic acid does not alter immune function of host resistance. *Toxicologist*, 54 : 157 (abrégé).
- McGregor, D.B., Martin, R., Cattanaach, P., Edwards, I., McBride, D. et Caspary, W.J. 1987. Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals. Dans : Results for nine compounds. *Environ. Mutagen.*, 9(2) : 143-160.
- Meier, J.R., Stewart, B.E. et Blazak, W.F. 1997. Genotoxicity studies of sodium dichloroacetate and sodium trichloroacetate. *Environ. Sci.*, 5(2) : 95-108.
- Meister, R.T. (dir.). 2002. Farm chemicals handbook. Vol. 88. Meister Publishing Co., Willoughby, OH. p. C-380.
- Melnick, R.L., Nyska, A., Foster, P.M., Roycroft, J.H. et Kissling, G.E. 2007. Toxicity and carcinogenicity of the water disinfection byproduct, dibromoacetic acid, in rats and mice. *Toxicology*, 230(2-3) : 126-136.
- Meusel, M. et Rehm, H.J. 1993. Biodegradation of dichloroacetic acid by freely suspended and adsorptive immobilized *Xanthobacter autotrophicus* GJ10 in soil. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 40 : 165-171 [cité dans Williams et coll., 1998].
- Miller, J.H., Minard, K., Wind, R.A., Orner, G.A., Sasser, L.B. et Bull, R.J. 2000. *In vivo* MRI measurements of tumor growth induced by dichloroacetate: implications for mode of action. *Toxicology*, 145 : 115-125.
- Miller, J.W. et Uden, P.C. 1983. Characterization of nonvolatile chlorination products of humic substances. *Environ. Sci. Technol.*, 17(3) : 150-157.
- Mills, C.J., Bull, R.J., Cantor, K.P., Reif, J., Hrudey, S.E., Huston, P. et un groupe d'experts. 1998. 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). Disponible sur : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cdic-mcc/19-3/b_f.html.
- Ministère de la Conservation du Manitoba. 2004. Communication personnelle de D. Rocan, ministère de la Conservation du Manitoba, Winnipeg, Manitoba, à N. Edmonds, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario. 2003. Communication personnelle de A. Socha, ministère de l'Environnement et de l'Énergie de l'Ontario, Toronto, Ontario.
- Ministère de l'Environnement de Terre-Neuve-et-Labrador. 2003. Communication personnelle de M. Goebel, ministère de l'Environnement de Terre-Neuve-et-Labrador, St. John's, Terre-Neuve-et-Labrador, à N. Edmonds, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Monster, A.C., Boersma, G. et Duba, W.C. 1979. Kinetics of trichloroethylene in repeated exposure of volunteers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 42 : 283-292.
- Moore, G.W., Swift, L.L., Rabinowitz, D., Crofford, O.B., Oates, J.A. et Stacpoole, P.W. 1979. Reduction of serum cholesterol in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia by dichloroacetate. *Atherosclerosis*, 33 : 285-293.

- Morita, H., Tadaki, S., Nozaka, T., Omura, T., Haga, M. et Tanaka, A. 1997. Mutagenicity and concentration of chlorination by-products in tap water in Saitama. *Environ. Mutagen. Res.*, 19 : 127-134.
- Morris, E.D. et Bost, J.C. 2002. Acetic acid, halogenated derivatives. Dans : Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. 5^e éd. John Wiley & Sons, Inc. Disponible sur : http://www.mrw.interscience.wiley.com/kirk/articles/halomorr.a01/sect1_2-fs.html.
- Morrison, J. 1946. Toxicity of certain halogen substituted aliphatic acids for white mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 86 : 336-338.
- Morrison, J.L. et Leake, C.D. 1941. Monochloroacetic acid as a food beverage stabilizer. *Univ. Calif. Publ. Pharmacol. J.*, 1 : 397-421.
- Moser, V.C., Phillips, P.M., Levine, A.B., McDaniel, K.L., Sills, R.C., Jortner, B.S. et Butt, M.T. 2004. Neurotoxicity produced by dibromoacetic acid in drinking water of rats. *Toxicol. Sci.*, 79 : 112-122.
- Mowrer, J. et Nordin, J. 1987. Characterization of halogenated organic acids in flue gases from municipal waste incinerators. *Chemosphere*, 16(6) : 1181-1192.
- Muller, G., Spassovski, M. et Henschler, D. 1974. Metabolism of trichloroethylene in man.II. Pharmacokinetics of metabolites. *Arch. Toxicol.*, 32 : 283-295.
- Munch, D.J., Munch, J.W. et Pawlecki, A.M. 1995. Method 552: Determination of haloacetic acids and Dalapon in drinking water by liquid-liquid extraction, derivatization, and gas chromatography with electron capture detection. Dans : *Methods for the determination of organic compounds – Supplement III. EPA/600/R-95/131. Environmental Protection Agency des États-Unis, Cincinnati, OH.*
- Murr, A.S. et Goldman, J.M. 2005. Twenty-week exposures to the drinking water disinfection by-product dibromoacetic acid: reproductive cyclicity and steroid concentrations in the female Sprague-Dawley rat. *Reprod. Toxicol.*, 20 : 73-80.
- Narotsky, M.G., Hamby, B.T., Best, D.S. et Hunter, E.S. 1996. *In vivo* developmental effects of dibromoacetic acid (DBA) and dichloroacetic acid (DCA) in mice. *Teratology*, 53 : 96-97 (abrégé).
- Narotsky, M.G., Hamby, B.T. et Best, D.S. 1997. Developmental effects of dibromoacetic acid (DBA) in a segment II study in mice. *Teratology*, 55(1) : 67 (abrégé).
- Nelson, M.A. et Bull, R.J. 1988. Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver *in vivo*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 94 : 45-54.
- Nelson, M.A., Lansing, A.J., Sanchez, I.M., Bull, R.J. et Springer, D.L. 1989. Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation. *Toxicology*, 58 : 239-248.
- Nikolaou, A.D., Kostopoulou, M.N. et Lekkas, T.D. 1999. Organic by-products of drinking water chlorination. *Global Nest: Int. J.*, 1(3) : 143-156.
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). 1990. Données provisoires non publiées, à partir du 7/1/90. National Occupational Exposure Survey (1981-83). NIOSH. Cincinnati, OH [cité dans OMS, 2004c].

NTP (National Toxicology Program). 1992. Toxicology and carcinogenesis studies of monochloroacetic acid (CAS No. 79-11-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Publication NIH n° 92-2851. NTP, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.

NTP (National Toxicology Program). 1999a. The immunotoxicity of dibromoacetic acid (CAS No. 631-64-1). Dose range-finding study in female B6C3F1 mice. Étude NTP n° IMM98001. NTP, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. Résumé disponible sur : <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=03E8C5E4-A831-D3E7-BCD72E17943C93CA>.

NTP (National Toxicology Program). 1999b. Final range-finding report. Immunotoxicity of dibromoacetic acid in female B6C3F1 mice. Rapport final soumis au NTP par K.L. White et J.A. Munson, Medical College of Virginia [cité dans U.S. EPA, 2005a].

NTP (National Toxicology Program). 2000. Final report on the subchronic toxicity study of dichloroacetic acid to Fischer-344 rats and B6C3F1 mice. Rapport soumis au NTP sous le n° de contrat N01-ES-85420, septembre 1999. NTP, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.

NTP (National Toxicology Program). 2003a. Dichloroacetic acid (sommaire). Clinical Evaluation Committee - Rapport préliminaire soumis par Arthur D. Little, Inc. NTP, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. Disponible sur : <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=03DADAD8-DFB8-5274-3E46A0CEA167B37D>.

NTP (National Toxicology Program). 2003b. Testing status for bromoacetic acid. M920034. NTP, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. Disponible sur : <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=BDA478F3-123F-7908-7BF175759DDA357A>.

NTP (National Toxicology Program). 2007. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of dibromoacetic acid (CAS No. 631-64-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). NTP Technical Report Series No. 537. NTP, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. Disponible sur : <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=8831333E-F1F6-975E-71D4F287C2229308>

OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques). 2000. SIDS initial assessment profile. Trichloroacetic acid. CAS No. 76-03-9. Vol. 6, Partie II, juin. Publication du Programme des Nations-Unies pour l'environnement. Disponible sur : <http://www.chem.unep.ch/irpte>.

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment). 1999. Evidence on the carcinogenicity of trichloroacetic acid and its salts. Juillet. Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, OEHHA, California Environmental Protection Agency. Disponible sur : <http://www.oehha.ca.gov/prop65/pdf/dtrich.pdf>.

OMS (Organisation mondiale de la santé). 2004a. Monochloroacetic acid in drinking water. WHO/SDE/WSH/03.04/85. OMS, Genève. Disponible sur : http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/monochloroaceticacid.pdf.

OMS (Organisation mondiale de la santé). 2004b. Trichloroacetic acid in drinking water. WHO/SDE/WSH/03.04/120. OMS, Genève. Disponible sur : http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/trichloroaceticacid.pdf.

- OMS (Organisation mondiale de la santé). 2004c. Brominated acetic acids in drinking water. WHO/SDE/WSH/03.04/79. OMS, Genève. Disponible sur : http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/brominatedaceticacids.pdf.
- OMS (Organisation mondiale de la santé). 2005. Dichloroacetic acid in drinking water. WHO/SDE/WSH/05.08/121. OMS, Genève. Disponible sur : http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/dichloroaceticacid0505.pdf.
- Ono, Y., Somiya, I. et Kawamura, M. 1991. The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Sci. Technol.*, 23(1-3) : 329-338.
- Parnell, M.J., Koller, L.D., Exon, J.H. et Arnzen, J.M. 1986. Trichloroacetic acid effects on rat liver peroxisomes and enzyme-altered foci. *Environ. Health Perspect.*, 69 : 73-79.
- Parnell, M.J., Exon, J.H. et Koller, L.D. 1988. Assessment of hepatic initiation-promotion properties of trichloroacetic acid. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17 : 429-436.
- Parrish, J.M., Austin, E.W., Stevens, D.K., Kinder, D.H. et Bull, R.J. 1996. Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F1 mice. *Toxicology*, 110 : 103-111.
- Pereira, M.A. 1995. Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on cell proliferation in B6C3F1 mice. American Water Works Association Research Foundation et American Water Works Association, Denver, CO.
- Pereira, M.A. 1996. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 31 : 192-199.
- Pereira, M.A. et Phelps, J.B. 1996. Promotion by dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of *N*-methyl-*N*-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female B6C3F1 mice. *Cancer Lett.*, 102 : 133-141.
- Pereira, M.A., Li, K. et Kramer, P.M. 1997. Promotion by mixtures of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of *N*-methyl-*N*-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female B6C3F1 mice. *Cancer Lett.*, 115 : 15-23.
- Pereira, M.A., Wang, W., Kramer, P.M. et Tao, L. 2004. Prevention by methionine of dichloroacetic acid-induced liver cancer and DNA hypomethylation in mice. *Toxicol. Sci.*, 77 : 243-248.
- Peters, R.J. 2003. Chloroacetic acids in European soils and vegetation. *J. Environ. Monit.*, 5(2) : 275-280.
- Phillips, M., Levine, A., McDaniel, K.L., Sills, R.C. et Moser, V.C. 2002. Neurotoxicity produced by dibromoacetic acid in drinking water of rats. *Toxicologist*, 66 (1-S) : 251 (abrégé).
- PISC (Programme international sur la sécurité des substances chimiques). 2000. Disinfectants and disinfectant by-products. Critère d'hygiène de l'environnement 216. Organisation mondiale de la santé, Genève.
- Plewa, M.J., Kargalioglu, Y., Vanker, D., Minear, R.A. et Wagner, E.D. 2002. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ. Mol. Mutagen.*, 40 : 134-142.
- Ploeg, J., Hall, G. et Janssen, D. 1991. Characterization of haloacid dehalogenases from *Xanthobacter autotrophicus* GJ10 and sequencing of *dhIB* gene. *J. Bacteriol.*, 173 : 7925-7933 [cité dans Williams et coll., 1998].
- Pourmoghaddas, H. et Stevens, P.C. 1995. Relationship between trihalomethanes and haloacetic acids with total organic halogen during chlorination. *Water Res.*, 29 : 2059-2062.

- Randall, J.L., Christ, S.A., Horton Perez, P., Nolen, G.A., Read, E.J. et Smith, M.K. 1991. Developmental effects of 2-bromoacetic acid in the Long Evans rat. *Teratology*, 43(5) : 454 (abrégé).
- Rannug, U., Gothe, R. et Wachtmeister, C.A. 1976. The mutagenicity of chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde, 2-chloroethanol and chloroacetic acid, conceivable metabolites of vinyl chloride. *Chem. Biol. Interact.*, 12(3-4) : 251-263.
- Raymer, J.H., Pellizzari, E.D. et Hu, Y. 2001. Exposures to water disinfection byproducts via food. National Center for Environmental Research STAR Drinking Water Progress Review Meeting, 22-23février. Environmental Protection Agency des États-Unis [cité dans OMS, 2004a,b, 2005].
- Reckhow, D.A., Singer, P.C. et Malcolm, R.L. 1990. Chlorination of humic materials: by-product formation and chemical interpretations. *Environ. Sci. Technol.*, 24 : 1655-1664.
- Reid Crowther & Partners Ltd. 2000. Canadian water treatment study: water treatment and disinfection byproducts. Winnipeg, Manitoba, septembre.
- Reimann, S., Grob, K. et Frank, H. 1996. Environmental chloroacetic acids in foods analyzed by GC-ECD. *Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg.*, 87(2) : 212-222 [cité dans OMS, 2004a,b, 2005].
- Richardson, S.D., Thurston, A.D., Caughran, T.V., Chen, P.H., Collette, T.W. et Floyd, T.L. 1999. Identification of new drinking water disinfection byproducts formed in the presence of bromide. *Environ. Sci. Technol.*, 33 : 3378-3383.
- Richmond, R.E., Carter, J.H., Carter, H.W., Daniel, F.B. et DeAngelo, A.B. 1995. Immunohistochemical analysis of dichloroacetic acid (DCA)-induced hepatocarcinogenesis in male Fischer (F344) rats. *Cancer Lett.*, 92 : 67-76.
- Rogers, D.R. 1995. Accidental fatal monochloroacetic acid poisoning. *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 16(2): 115-116.
- Saghir, S.A. et Rozman, K.K. 2003. Kinetics of monochloroacetic acid at subtoxic doses in rats after single oral and dermal administrations. *Toxicol. Sci.*, 76 : 51-64.
- Saito, H., Isoda, S., Kato, M. et Nagaoka, N. 1995. Mutagenic activity of indoor swimming pool water. *Environ. Mutat. Res. Commun.*, 17 : 169-177.
- Santé Canada. 1994. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. N° catalogue En40-215/41E. Ministère de l'Approvisionnement et des Services Canada, Ottawa, Ontario.
- Santé Canada. 1995. Étude nationale sur les sous-produits de désinfection chlorés dans l'eau potable au Canada. Rapport n° 95-DHM-197. Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Santé Canada. 2003. Communication personnelle de R. Aranda-Rodriguez, Division de la recherche en chimie, Bureau de la science de la santé environnementale, Programme de la sécurité des milieux, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Santé Canada. 2004a. Unit risk for dichloroacetic acid (DCA) in drinking water. Rapport préparé par M. Walker, Unité biostatistique, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa, Ontario.

- Santé Canada. 2004b. Benchmark dose for TCA in drinking water. Rapport préparé par M. Walker, Unité biostatistique, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa, Ontario.
- Santé Canada. 2007a. Unit risk for dibromoacetic acid (DBA) in drinking water. Rapport préparé par M. Walker, Unité biostatistique, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa, Ontario, 15 février.
- Santé Canada. 2007b. Calculations for the unit risk (raw and converted) for dibromoacetic acid (DBA) in drinking water. Rapport préparé par M. Walker, Unité biostatistique, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa, Ontario, 16 février.
- Sawada, M., Sofuni, T. et Ishidate, M., Jr. 1987. Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells *in vitro* and *in vivo*. *Mutat. Res.*, 187 : 157-163.
- Schock, M.R. et 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.
- Schroll, R., Bierling, B., Cao, G., Dorfler, U., Lahaniati, M., Langenbach, T., Scheunert, I. et Winkler, R. 1994. Uptake pathways of organic chemicals from soil by agricultural plants. *Chemosphere*, 28(2) : 297-303 [cité dans OMS, 2004b].
- Schultz, I.R., Merdink, J.L., Gonzalez-Leon, A. et Bull, R.J. 1999. Comparative toxicokinetics of chlorinated and brominated haloacetates in F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 158(2) : 103-114.
- Schultz, I.R., Merdink, J.L., Gonzalez-Leon, A. et Bull, R.J. 2002. Dichloroacetate toxicokinetics and disruption of tyrosine catabolism in B6C3F1 mice: dose-response relationships and age as a modifying factor. *Toxicology*, 173 : 229-247.
- Scott, B.F., Spencer, C., Marvin, C.H., Mactavish, D.C. et Muir, D.C.G. 2002. Distribution of haloacetic acids in water columns of the Laurentian Great Lakes and Lake Malawi. *Environ. Sci. Technol.*, 36 : 1893-1898.
- Serjeant, E.P. et Dempsey, B. 1979. Ionisation constants of organic acids in aqueous solution. International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Chemical Data Series No. 23. Pergamon Press, New York, NY. p. 989.
- Sidebottom, H. et Franklin, J. 1996. The atmospheric fate and impact of hydrochlorofluorocarbons and chlorinated solvents. *Pure Appl. Chem.*, 68(9) : 1757-1769.
- Singer, P.C. 1993. Formation and characterization of DBPs. Dans : Safety of water disinfection: balancing chemical and microbial risks. G.F. Craun (dir.). ILSI Press, Washington, DC.
- Smith, M.K., Randall, J.L., Read, E.J. et Stober, J.A. 1989. Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat. *Teratology*, 40 : 445-451.
- Smith, M.K., Randall, J.L., Read, E.J. et Stober, J.A. 1990. Developmental effects of chloroacetic acid in the Long-Evans rat. *Teratology*, 41(5) : 593.
- Smith, M.K., Randall, J.L., Read, E.J. et Stober, J.A. 1992. Developmental toxicity of dichloroacetate in rat. *Teratology*, 46(3) : 217-223.
- Snyder, R.D., Pullman, J., Carter, J.H., Carter, H.W. et DeAngelo, A.B. 1995. *In vivo* administration of dichloroacetic acid suppresses spontaneous apoptosis in murine hepatocytes. *Cancer Res.*, 55(17) : 3702-3705.

- Spruijt, L., Naviaux, R.K., McGowan, K.A., Nyhan, W.L., Sheean, G., Haas, R.H. et Barshop, B.A. 2001. Nerve conduction changes in patients with mitochondrial diseases treated with dichloroacetate. *Muscle-Nerve*, 24(7) : 916-924.
- Stacpoole, P.W. 1989. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism*, 38(11) : 1124-1144.
- Stacpoole, P.W., Gonzalez, M.G., Vlasak, J., Oshiro, Y. et Bodor, N. 1987. Dichloroacetate derivatives. Metabolic effects and pharmacodynamics in normal rats. *Life Sci.*, 41 : 2167-2176.
- Stacpoole, P.W., Hardwood, H.J., Jr., Cameron, D.F., Curry, S.H., Samuelson, D.A., Cornwell, P.E. et Sauberlich, H.E. 1990. Chronic toxicity of dichloroacetate: possible relation to thiamine deficiency in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 14 : 327-337.
- Stacpoole, P.W., Henderson, G.N., Yan, Z. et James, M.O. 1998a. Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate. *Environ. Health Perspect.*, 106 (Suppl. 4) : 989-994.
- Stacpoole, P.W., Henderson, G.N., Yan, Z., Cornett, R. et James, M.O. 1998b. Pharmacokinetics, metabolism, and toxicology of dichloroacetate. *Drug Metab. Rev.*, 30(30) : 499-539.
- Stauber, A.J. et Bull, R.J. 1997. Differences in phenotype and cell replicative behavior of hepatic tumors by dichloroacetate (DCA) and trichloroacetate (TCA). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 144 : 235-246.
- Stauber, A.J., Bull, R.J. et Thrall, B.D. 1998. Dichloroacetate and trichloroacetate promote clonal expansion of anchorage-independent hepatocytes *in vivo* and *in vitro*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 150 : 287-294.
- Stratton, C.E., Ross, W.E. et Chapman, S. 1981. Cytotoxicity and deoxyribonucleic acid damage associated with bromoacetate. *Biochem. Pharmacol.*, 30 : 1497-1500.
- Sutinen, S., Juuti, S., Koivisto, L., Turunen, M. et Ruuskanen, J. 1995. The uptake of and structural changes induced by trichloroacetic acid in the needles of Scot pine seedlings. *J. Exp. Bot.*, 46(290) : 1223-1231 [cité dans OMS, 2004b].
- Tao, L., Kramer, P.M., Ge, R. et Pereira, M.A. 1998. Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation in liver tumors of female B6C3F1 mice. *Toxicol. Sci.*, 43 : 139-144.
- Tao, L., Yan, S., Xie, M., Kramer, P.M. et Pereira, M.A. 2000. Effect of trichloroethylene and its metabolites, dichloroacetic acid and trichloroacetic acid, on the methylation and expression of *c-jun* and *c-myc* protooncogenes in mouse liver: Prevention by methionine. *Toxicol. Sci.*, 54 : 399-407.
- Templin, M.V., Parker, J.C. et Bull, R.J. 1993. Relative formation of dichloroacetate and trichloroacetate from trichloroethylene in male B6C3F1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 123 : 1-8.
- Thai, S.F., Allen, J.W., DeAngelo, A.B., George, M.H. et Fuscoe, J.C. 2003. Altered gene expression in mouse livers after dichloroacetic acid exposure. *Mutat. Res.*, 543(2) : 167-180.
- Tomlin, C. (dir.). 1994. The pesticide manual: world compendium. 10^e éd. British Crop Protection Council, Surrey, and the Royal Society of Chemistry, Cambridge. p. 940-994.
- Tong, Z., Board, P.G. et Anders, M.W. 1998a. Glutathione transferase zeta-catalyzed biotransformation of dichloroacetic acid and other alpha-haloacids. *Chem. Res. Toxicol.*, 11 : 1332-1338.
- Tong, Z., Board, P.G. et Anders, M.W. 1998b. Glutathione transferase zeta catalyzes the oxygenation of the carcinogen DCA to glyoxylic acid. *Biochem. J.*, 331(2) : 371-374.

- Toth, G.P., Kelty, K.C., George, E.L., Read, E.J. et Smith, M.K. 1992. Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 19 : 57-63.
- Tsuchiya, T., Ooyama, N., Murakami, T., Sano, F., Sugimoto, J. et Mutai, M. 2000. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats. Effects of 2- and 4-week repeated-dosing of dibromoacetic acid. *J. Toxicol. Sci.*, 25 (numéro spécial) : 241-249.
- Uchiyama, H., Nakajima, T., Yagi, O. et Nakahara T. 1992. Role of heterotrophic bacteria in complete mineralization of trichloroethylene by *Methylocystis* sp. strain M. *Appl. Environ. Microbiol.*, 58(9) : 3067-3071 [cité dans Williams et coll., 1998].
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1986. Guidelines for carcinogen risk assessment, 1986. *Fed. Regist.*, 51(185) : 33992-34003. Disponible sur : <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=54933>.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1991. Toxicology of the chloroacetic acids, by-products of the drinking water disinfection process. II. The comparative carcinogenicity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid: implication for risk assessment. Document n° HERL-0820. N° 3101. Health Effects Research Laboratory, U.S. EPA, Research Triangle Park, NC.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1992. Methods for the determination of organic compounds in drinking water – Supplement II. EPA-600/R-92/129. U.S. EPA, Cincinnati, OH.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1994. Final draft for the criteria document on chlorinated acids/aldehydes/ketones/alcohols. EPA 68-C2-0139. Préparé pour la Health and Ecological Criteria Division, Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. EPA, Washington, DC.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1995. Methods for the determination of organic compounds in drinking water – Supplement III. EPA-600/R-95/131. U.S. EPA, Cincinnati, OH.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1999a. EPA guidance manual – Alternative disinfectants and oxidants. EPA-815-R-99-014. U.S. EPA, Washington, DC, avril.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1999b. Draft revised guidelines for carcinogen risk assessment. U.S. EPA, Washington, DC, juillet. Disponible sur : <http://cfpub.epa.gov/ncea/raf/cancer.cfm>.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 1999c. Microbial and Disinfection Byproduct Rules - Simultaneous Compliance Guidance Manual. EPA-815-R-99-015. U.S. EPA, Washington, DC, août.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2003a. Approved methods for microorganisms, disinfectants and disinfection byproducts). U.S. EPA, Washington, DC, juin.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2003b. Addendum to drinking water criteria document for monochloroacetic acid and trichloroacetic acid (final). Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. EPA, Washington, DC, juillet.
- U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2003c. Toxicological review of dichloroacetic acid (CAS No. 79-43-6). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA 635/R-03/007. National Center for Environmental Assessment, U.S. EPA, Washington, DC. Août. Disponible sur : <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0654-tr.pdf>.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2003d. National Primary Drinking Water Regulations: Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule; National Primary and Secondary Drinking Water Regulations: Approval of Analytical Methods for Chemical Contaminants, U.S. EPA, Washington, DC, 18 août. Disponible sur : <http://www.epa.gov/EPA-WATER/2003/August/Day-18/w18149b.htm>.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2003e. Determination of haloacetic acids and Dalapon in drinking water by liquid-liquid microextraction, derivatization, and gas chromatography with electron capture detection. EPA 815-B-03-002. Office of Ground Water and Drinking Water, U.S. EPA, Cincinnati, OH, juillet. Disponible sur : <http://yosemite.epa.gov/water/owrcatalog.nsf/065ca07e299b464685256ce50075c11a/42cb7f6454920e8185256d63006e7d02!OpenDocument>.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2005a. Drinking water criteria document: Brominated acetic acids. N° de document EPA-822-R-05-007. Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. EPA, Washington, DC, novembre.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2005b. Technologies and costs document for the Final Long Term 2 Enhanced Surface Water Treatment Rule and Final Stage 2 Disinfectants and Disinfection Byproducts Rule. EPA-815-R-05-013. U.S. EPA, Washington, DC, décembre.

U.S. EPA (Environmental Protection Agency des États-Unis). 2006. 2006 edition of the drinking water standards and health advisories. EPA 822-R-06-013. Office of Water, U.S. EPA, Washington, DC, août.

Veeramachaneni, D.N.R. 2002. The rabbit may represent a better animal model for determining reproductive risk associated with DBPs. *Toxicologist*, 66(1-S) : 331 (abrégé).

Veeramachaneni, D.N.R., Higuchi, T.T., Palmer, J.S. et Kane, C.M. 2000. Dibromoacetic acid, a disinfection by-product in drinking water, impairs sexual function and fertility in male rabbits. *Biol. Reprod.*, 62 (Suppl. 1) : 246 (abrégé).

Verschueren, K. 2001. Handbook of environmental data on organic chemicals. 4^e éd. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY.

Vetter, C.M., Miller, J.E., Crawford, L.M., Armstrong, M.J., Clair, J.H., Conner, M.W., Wise, L.D. et Skopek, T.R. 1998. Comparison of motility and membrane integrity to assess rat sperm viability. *Reprod. Toxicol.*, 12(2) : 105-114.

Volkel, W., Friedewald, M., Lederer, E., Pahler, A., Parker, J. et Dekant, W. 1998. Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and *N*-acetyl-S-(trichlorovinyl)-L-cysteine in rats and humans after inhalation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 153 : 20-27.

Weast, R.C. (dir.). 1973. Handbook of chemistry and physics. 54^e éd. CRC Press Inc., Cleveland, OH.

Williams, S.L., Williams, R.L. et Yuan, J. 1998. Bacterial degradation of haloacetic acids in the distribution system. Proceedings of the Water Quality Technical Conference, San Diego, CA, 1-4 novembre. American Water Works Association, Denver, CO.

Woodard, G., Lange, S.W., Nelson, K.W. et Calvery, H.O. 1941. The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 23 : 78-82.

WSSA (Weed Science Society of America). 1983. Trichloroacetic acid. Dans : Herbicide handbook of the Weed Science Society of America. 5^e éd. WSSA, Champaign, IL. 447 p.

Xie, Y.F. 2004. Disinfection byproducts in drinking water: Formation, analysis, and control. Lewis Publishers, CRC Press, Boca Raton, FL.

Xu, G., Stevens, D.K. et Bull, R.J. 1995. Metabolism of bromodichloroacetate⁴ in B6C3F1 mice. Drug Metab. Dispos., 23(12) : 1412-1416.

Xu, X. et Weisel, C.P. 2003. Inhalation exposure to haloacetic acids and haloketones during showering. Environ. Sci. Technol., 37(3) : 569-576.

Xu, X., Mariano, T.M., Laskin, J.D. et Weisel, C.P. 2002. Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and haloketones. Toxicol. Appl. Pharmacol., 184(1) : 19-26.

Yllner, S. 1971. Metabolism of chloroacetate-¹⁴C in the mouse. Acta Pharmacol. Toxicol., 30(1-2) : 69.

Yount, E.A., Felten, S.Y., O'Connor, B.L., Peterson, R.G., Powell, R.S., Yum, M.N. et Harris, R.A. 1982. Comparison of metabolic and toxic effects of 2-chloropropionate and dichloroacetate. J. Pharmacol. Exp. Ther., 222(2) : 501-508.

Yu, K.O., Barton, H.A., Mahle, D.A. et Frazier, J.M. 2000. *In vivo* kinetics of trichloroacetate in male Fischer 344 rats. Toxicol. Sci., 54 : 302-311.

ZirChrom Separations, Inc. Sans date. Dissociation constants of organic acids and bases. Disponible sur : <http://www.zirchrom.com/organic.htm>.

Annexe A : Liste des sigles

ADN	acide désoxyribonucléique
AHA	acide haloacétique
AHA5	acides haloacétiques totaux : désigne le total des acides monochloroacétique, dichloroacétique, trichloroacétique, monobromoacétique et dibromoacétique
ALARA	<i>as low as reasonably achievable</i> (niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre)
ALT	alanine transaminase
ANSI	American National Standards Institute
APHA	American Public Health Association
ARNm	acide ribonucléique messenger
AST	aspartate transaminase
CAG	charbon actif en grains
CAS	Chemical Abstracts Service
CCN	Conseil canadien des normes
CG	chromatographie en phase gazeuse
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CMA	concentration maximale acceptable
DBA	acide dibromoacétique
DCA	acide dichloroacétique
DCE	détecteur à capture d'électrons
DJT	dose journalière tolérable
DL ₅₀	dose létale 50
EPA	Environmental Protection Agency (É.-U.)
GST-zêta	glutathion S-transférase-zêta
KA	facteur de rajustement cinétique
kg p.c.	kilogramme de poids corporel
LDM	limite de détection de la méthode
LOAEL	dose minimale entraînant un effet nocif observé
LPAQ	limite pratique de l'analyse quantitative
MBA	acide monobromoacétique
MCA	acide monochloroacétique
MON	matière organique naturelle
MTBE	éther méthyltertiobutylique
NOAEL	dose sans effet nocif observé
NOEL	dose sans effet observé
NSF	NSF International
NTP	National Toxicology Program (É.-U.)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCE	perchloroéthylène (tétrachloroéthylène)

PPAR	récepteur activé de la prolifération des peroxysomes
ppm	parties par million
SPCD	sous-produit chloré de désinfection
SPD	sous-produit de désinfection
TCA	acide trichloroacétique
TCE	trichloroéthylène
THM	trihalométhane
UTN	unité de turbidité néphélométrique
UV	ultraviolet