



L'exposition maternelle aux haloacétaldéhydes et aux haloacétonitriles présents dans l'eau potable, et le risque de retard de croissance intra-utérine

Mémoire

Samuel Ileka-Priouzeau

Maîtrise en épidémiologie
Maître ès sciences (M.Sc)

Québec, Canada

© Samuel Ileka-Priouzeau, 2015

Résumé

L'exposition à certains sous-produits de la chloration peut avoir un effet sur le développement foetal. Une étude cas-témoins populationnelle a été menée chez 1 430 femmes résidant dans la région de Québec afin d'évaluer l'association entre une exposition à des sous-produits émergents, particulièrement aux haloacétaldéhydes et aux haloacétonitriles, durant le troisième trimestre de grossesse, et le retard de croissance intra-utérine. L'interaction statistique entre ces sous-produits et ceux faisant l'objet d'un suivi réglementaire (trihalométhanés (THM) et acides haloacétiques (AHA) a également été évaluée. Les facteurs de risque du retard de croissance et l'exposition multiroute individuelle ont été pris en compte dans nos analyses qui visaient à comparer le quatrième quartile d'exposition aux trois premiers quartiles combinés. Aucune association n'a été observée entre l'exposition aux haloacétaldéhydes, ou aux haloacétonitriles, et l'issue étudiée. En revanche, une interaction négative a été observée entre l'hydrate de chloral et les composés réglementés (THM et AHA).

Abstract

Exposure to some chlorination by-products has been linked to adverse effects on fetal development. A population-based case-control study was conducted in a population of 1,430 women residing in the Quebec City region in order to assess the association between haloacetaldehydes and haloacetonitriles exposure during third trimester of pregnancy and intra-uterine growth retardation. Statistical interaction between these emerging by-products and those already subjected to regulatory control (trihalomethanes (THMs) and haloacetic acids (HAAs)) was also estimated. Known risk factors and individual multiroute exposure were included in our analyses, which aimed to compare the fourth quartile of exposure to the first three quartiles combined. No clear evidence of association was observed between exposure to haloacetaldehydes, haloacetonitriles, and intra-uterine growth retardation. However, a negative interaction was observed between chloral hydrate and the compounds currently subjected to regulatory control (THMs and HAAs).

Table des matières

RÉSUMÉ.....	III
ABSTRACT	V
TABLE DES MATIERES.....	VII
LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES ET SCHÉMAS.....	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XIII
REMERCIEMENTS	XV
AVANT-PROPOS.....	XVII
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 2 – REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
2.1. CARACTERISTIQUES DU RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERINE.....	5
2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DU RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERINE	8
2.2.1. Prévalence.....	8
2.2.2. Étiologie.....	10
2.2.2.1. Caractéristiques maternelles au moment de la grossesse	12
2.2.2.2. Morbidité maternelle pendant la grossesse	14
2.2.2.3. Exposition maternelle à des facteurs de risque modifiables	15
2.2.2.4. Facteurs démographiques et psychosociaux	16
2.2.2.5. Exposition aux sous-produits de la désinfection au chlore	17
2.3. CHLORATION DE L’EAU POTABLE ET FORMATION DES SOUS-PRODUITS DE LA DESINFECTION AU CHLORE	19
2.4. TOXICOLOGIE DES SOUS-PRODUITS DE LA DESINFECTION AU CHLORE	21
2.4.1. Troubles de la reproduction associés aux sous-produits de la désinfection au chlore faisant l’objet d’un suivi réglementaire	22
2.4.2. Les haloacétaldéhydes	23
2.4.2.1. Cinétique et métabolisme.....	26
2.4.2.2. Effets sur la reproduction et le développement du fœtus	26
2.4.2.3. Génotoxicité.....	27
2.4.3. Les haloacétonitriles	27
2.4.3.1. Cinétique et métabolisme.....	30
2.4.3.2. Effets sur la reproduction et le développement du fœtus	30
2.4.3.3. Génotoxicité.....	30
2.5. ESTIMATION DE L’EXPOSITION AUX SOUS-PRODUITS EMERGENTS DE LA DESINFECTION AU CHLORE	31
2.5.1. Variations spatio-temporelles de la concentration de sous-produits de la désinfection au chlore dans le réseau de distribution hydrique.....	31
2.5.1.1. Variations temporelles de la concentration des sous-produits de la désinfection au chlore dans l’eau potable	31
2.5.1.2. Variations spatiales de la concentration des sous-produits de la désinfection au chlore dans l’eau potable	32
2.5.2. Effet du traitement à domicile de l’eau potable sur l’exposition aux sous-produits de la désinfection au chlore	33
2.5.2.1. Estimation de l’effet de l’ébullition de l’eau potable sur la concentration en sous-produits de la désinfection au chlore.....	33
2.5.2.2. Estimation de l’effet des systèmes domestiques de filtration de l’eau potable sur la concentration en sous-produits de la désinfection au chlore.....	33
2.5.3. Estimation de l’exposition aux sous-produits de la désinfection au chlore par voies multiples	34

2.5.3.1.	Estimation de la contribution de la baignade en piscine à l'exposition totale	35
2.5.4.	Estimation des valeurs situées sous la limite de détection	36
CHAPITRE 3 – OBJECTIFS ET METHODOLOGIE		39
3.1	HYPOTHESES.....	39
3.2	OBJECTIFS.....	39
3.3	METHODOLOGIE	40
3.3.1.	Critères de sélection.....	40
3.3.2.	Définition des cas et des témoins	40
3.3.3.	Collecte des données relatives aux nouveau-nés.....	41
3.3.4.	Collecte et analyse des échantillons d'eau	41
3.3.5.	Estimation de la concentration des sous-produits de la désinfection au chlore, à la résidence de chaque participante	42
3.3.6.	Estimation des valeurs situées sous la limite de détection	43
3.3.7.	Estimation de la contribution de la douche à l'exposition totale.....	43
3.3.8.	Estimation de la dose moyenne de sous-produits de la désinfection au chlore absorbée quotidiennement.....	45
3.4	ANALYSES STATISTIQUES	47
CHAPITRE 4 – RESULTATS		49
4.1	RESUME	50
4.2	ABSTRACT	51
4.3	ARTICLE INTITULÉ : « WOMEN EXPOSURE DURING PREGNANCY TO HALOACETALDEHYDES AND HALOACETONITRILES IN DRINKING-WATER, AND SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE NEONATE »	53
CHAPITRE 5 – DISCUSSION ET CONCLUSION		81
5.1	INTERPRETATION DES RESULTATS.....	81
5.2	FORCES DE L'ETUDE	83
5.3	LIMITES DE L'ETUDE	84
5.4	CONCLUSION	85
RÉFÉRENCES		87
ANNEXE A – AUTRES APPROCHES STATISTIQUES VISANT À TRAITER LES DONNÉES SOUS LA LIMITE DE DÉTECTION		101

Liste des tableaux

Tableau 1 – Croissance du fœtus, par mois de grossesse.....	8
Tableau 2 – Facteurs de risque du retard de croissance intra-utérine	18
Tableau 3 – Caractéristiques physico-chimiques d'haloacétaldéhydes d'intérêt émergent.....	25
Tableau 4 – Caractéristiques physico-chimiques d'haloacétonitriles d'intérêt émergent	29
Tableau 5 – Concentrations rapportées dans la littérature des sous-produits de la désinfection émergents, dans les piscines intérieures.....	36
Tableau 6 – Méthodes de traitement statistique à utiliser selon la proportion de valeurs situées sous la limite de détection.....	37
Tableau 7 – Limite de détection des haloacétaldéhydes et des haloacétonitriles	42

Liste des figures et schémas

Figure 1 – Nouveau-nés vivants de sexe masculin issus d'un accouchement simple au Canada, 1994-1996	6
Figure 2 – Nouveau-nés vivants de sexe féminin issus d'un accouchement simple au Canada, 1994-1996	7
Figure 3 – Proportion (%) de bébés de petit-poids pour l'âge gestationnel parmi les naissances vivantes au Canada, 2001-2010.....	9
Figure 4 – Proportion (%) de petit-poids pour l'âge gestationnel parmi les naissances vivantes au Canada, par provinces et territoires, 2006-2010.....	10
Schéma 1 – Processus de formation des sous-produits de la désinfection au chlore.....	20

Liste des abréviations

AHA – Acides haloacétiques
AHA5 – Cinq acides haloacétiques faisant l'objet d'un suivi réglementaire
BCAN – Bromochloroacétonitrile
DBAN – Dibromoacétonitrile
DCAN – Dichloroacétonitrile
EPA – *Environment Protection Agency*
HAD – Haloacétaldéhydes
HAN – Halocétonitriles
HC – Hydrate de chloral
IC – Intervalle de confiance à 95 %
IMC – Indice de masse corporelle
L-eq – L-équivalent
LD – Limite de détection (*limit of detection*)
ND – Non disponible
OMS – Organisation mondiale de la santé
OR – Rapport de cote (*odds ratio*)
PPAG – Petit poids pour l'âge gestationnel
PPN – Petit poids à la naissance
RCIU – Retard de croissance intra-utérin
SPD – Sous-produits de la désinfection
THM – Trihalométhanes
THM4 – Quatre trihalométhanes faisant l'objet d'un suivi réglementaire
TCAN – Trichloroacétonitrile

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de mémoire, Dr. Patrick Levallois, et ma co-directrice, Madame Céline Campagna, pour m'avoir donné l'opportunité de mener à bien ce projet, et pour la supervision de chaque étape de celui-ci. Leurs idées, leurs recommandations et encouragements m'ont permis de me dépasser. Leur soutien durant mon cheminement académique a été d'une aide précieuse.

Un grand merci à Raywat Deonandan, pour avoir supervisé les analyses statistiques de ce projet, et pour ses précieux conseils.

Mes sincères remerciements à Christelle Legay, Manuel Rodriguez, et Suzanne Gingras, dont la contribution et la grande disponibilité ont joué un rôle clé dans ce projet, particulièrement pour ce qui est de la sélection des participantes et l'évaluation de l'exposition aux SPD. Je tiens aussi à souligner la contribution de Babacar Seck, pour la programmation statistique, ainsi que celle de Sylvie Leduc et de Sabrina Simard, pour les analyses de terrain et le travail de laboratoire.

J'aimerais également remercier le Réseau canadien de l'eau et les Instituts de recherche en santé du Canada pour leur soutien financier au projet – ainsi que l'Institut Hydro-Québec en environnement, développement et société, qui m'a accordé une bourse de recherche.

J'adresse toute ma gratitude à mes collègues Fatoumata Korika Tounkara, Odilon Martinez, et Michèle Shemilt, pour leur amitié sans faille et leur présence tout au long de ce travail.

J'aimerais finalement dédier ce mémoire à ma mère, Janick Priouzeau, qui est ma plus grande source d'inspiration, et dont les efforts et sacrifices ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Avant-propos

Le présent mémoire de maîtrise a été élaboré sous la direction du Dr. Patrick Levallois, et la co-direction de Madame Céline Campagna – tous deux professeurs au Département de médecine sociale et préventive de la Faculté de médecine de l'Université Laval. Le Dr. Patrick Levallois est également membre du Centre de recherche du CHU de Québec.

Ce travail représente l'aboutissement de mon parcours à la maîtrise en épidémiologie. Le mémoire est composé d'une introduction (Chapitre 1), d'un chapitre visant à situer le cadre contextuel de cette étude et sa pertinence, par le biais d'une revue de la littérature (Chapitre 2), d'un énoncé des objectifs, hypothèses de recherche, et de la méthodologie (Chapitre 3), d'un article scientifique présentant les résultats obtenus (Chapitre 4), et s'achève par une discussion portant sur ces résultats, ainsi qu'une conclusion (Chapitre 5).

Cette étude cas-témoins populationnelle menée chez des femmes enceintes de la région de Québec avait pour but de vérifier si l'exposition maternelle aux haloacétaldéhydes et aux haloacétonitriles provenant de l'eau utilisée à la résidence pendant le troisième trimestre de grossesse était associée au risque de retard de croissance intra-utérine. Les participantes et données proviennent d'une étude récente (Levallois et al., 2012) s'intéressant à l'effet d'une exposition maternelle aux trihalométhanes et aux acides haloacétiques sur le petit poids pour l'âge gestationnel chez 2 496 femmes enceintes. Dans le cadre de ce projet, j'ai été en charge de la revue de la littérature, du nettoyage de la base de données, de l'estimation de l'exposition multiroute aux haloacétaldéhydes et aux haloacétonitriles, des analyses statistiques, et de la rédaction de l'article dont je suis le premier auteur. Cet article, intitulé « *Maternal Exposure to Haloacetaldehydes and Haloacetonitriles in Drinking-Water and Risk of Small-for-Gestational-Age Neonate* », a été publié dans la revue *Environmental Research*. Les co-auteurs sont mes directeurs de recherche, Céline Campagna, Ph.D. et Patrick Levallois, M.D., Raywat Deonandan, Ph.D., qui a supervisé les analyses statistiques, ainsi que Christelle Legay, Ph.D. et Manuel Rodriguez, Ph.D., qui étaient responsables des analyses d'eau et qui ont modélisé les concentrations au robinet des participantes. J'ai présenté les résultats de nos travaux à un congrès régional [Colloque printanier du Réseau de recherche en santé environnementale (Université McGill, 14 mai 2012, Montréal, Canada)], et à une conférence internationale [Gordon Research Conference (Mount Holyoke College, 5 au 10 août 2012, South Hadley, États-Unis)].

Chapitre 1 – Introduction

Depuis plus d'un siècle et demi, le chlore joue un rôle crucial dans l'assainissement de l'eau et dans le contrôle des pathogènes (Environmental Protection Agency, 2000). Il existe un lien étroit entre l'utilisation de ce composé en tant que désinfectant hydrique, et l'avènement de l'épidémiologie. En effet, John Snow, considéré comme le père de cette discipline, était un scientifique britannique à qui l'on attribue l'identification et la désinfection au chlore de la pompe à eau potable responsable de l'épidémie de choléra qui sévissait à Londres en 1854. Suite à son intervention, l'accès à la pompe fut bloqué, et les réseaux hydriques municipaux anglais adoptèrent cet agent chimique pour assainir l'eau potable (Friis R. H., 2010). On attribue au chlore le contrôle de maladies telles que le choléra, la fièvre typhoïde, la dysenterie et l'hépatite A (White, 1986). Il n'est donc pas surprenant que son utilisation ait été considérée en 1993 par l'OMS comme étant l'une des plus grandes avancées en matière de santé publique (World Health Organization, 1993), et que la plupart des usines de traitement de l'eau potable au Canada utilisent cet agent pour désinfecter l'eau et empêcher la prolifération des bactéries (Health Canada, 2009).

Les sous-produits de la désinfection (SPD) chlorés sont formés lorsque le chlore, utilisé pour la désinfection de l'eau potable, réagit avec des substances organiques présentes dans l'eau. Plusieurs études ont consisté à examiner les effets de ces composés sur la reproduction (Bove, Shim, & Zeitz, 2002; Graves, Matanoski, & Tardiff, 2001; Grellier et al., 2010; Health Canada, 2009; Hruddy, 2009; Nieuwenhuijsen, Toledano, Eaton, Fawell, & Elliott, 2000; Tardiff, Carson, & Ginevan, 2006), et une association entre les retards de croissance intra-utérine (RCIU) et l'exposition à certains SPD a été observée à plusieurs reprises (Graves et al., 2001; Grellier et al., 2010; Tardiff et al., 2006). Le RCIU peut avoir de nombreuses conséquences néfastes sur la santé humaine, notamment sur les taux de mortalité et de morbidité infantiles (Pallotto & Kilbride, 2006). Il semble également être un prédicteur de pathologies importantes à l'âge adulte – dont plusieurs, telles le diabète de type 2 et les coronaropathies (Ross & Beall, 2008; Varvarigou, 2010), font partie des principales causes de mortalité au Canada, ce qui contribue à faire du RCIU une importante problématique de santé publique.

Plus de 600 SPD ont été détectés dans l'eau potable (Richardson, 2002) depuis leur découverte en 1974 (Chowdhury, Champagne, & McLellan, 2009), mais les trihalométhanes (THM) et les acides

haloacétiques (AHA) sont actuellement les seuls SPD faisant l'objet d'un suivi réglementaire au Canada. Or, de nouveaux SPD potentiellement plus toxiques, tels que les haloacétaldéhydes (HAD) et les halocétonitriles (HAN), ont été identifiés (Richardson, Plewa, Wagner, Schoeny, & Demarini, 2007), et des études animales ont établi un lien entre une exposition élevée à ces derniers et plusieurs troubles de la reproduction (Borzelleca & Carchman, 1982; Christ, Read, Stober, & Smith, 1995; Christ, Read, Stober, & Smith, 1996; E. L. George, Zenick, Manson, & Smith, 1985; Kallman, Kaempf, & Balster, 1984; Klinefelter, Suarez, Roberts, & DeAngelo, 1995; Saillenfait, Langonne, & Sabate, 1995; M. K. Smith, George, Zenick, Manson, & Stober, 1987; M. K. Smith et al., 1988). Néanmoins, aucune étude épidémiologique portant sur l'effet toxique potentiel des HAD et des HAN sur la reproduction humaine n'a été menée à ce jour afin de déterminer si les mesures de contrôle actuelles sont suffisantes pour assurer une consommation sécuritaire de l'eau potable au Canada.

L'estimation de l'exposition aux SPD présente plusieurs difficultés. Par exemple, la concentration des SPD dans l'eau potable fluctue de manière importante dans le temps et dans l'espace, selon la source de provenance de cette eau ainsi que des caractéristiques du réseau de distribution (Legay, Rodriguez, Serodes, & Levallois, 2010; Sadiq & Rodriguez, 2004). Or, une revue de la littérature menée par Legay et al. (Legay et al., 2010) a permis de mettre en lumière des lacunes dans la prise en compte de ces variations spatio-temporelles lors des enquêtes épidémiologiques s'intéressant aux effets des SPD sur la reproduction. En effet, beaucoup de ces études ont utilisé des données trimestrielles, ces dernières ne permettant pas de tenir compte des fluctuations temporelles à court terme de la concentration des SPD dans l'eau potable (Legay et al., 2010; Mercier Shanks, Serodes, & Rodriguez, 2013). De plus, la plupart des données utilisées par ces études provenaient d'un réseau d'approvisionnement, et non d'un secteur de résidence (Arbuckle et al., 2002; Grellier et al., 2010; Tardiff et al., 2006). Il s'agit d'une faiblesse importante, dans la mesure où cette approche ne permet pas de tenir compte des variations spatiales des SPD. Finalement, l'estimation de la dose d'exposition individuelle a souvent fait l'objet de limites importantes, car l'évaluation du risque posé à la santé humaine par les contaminants hydriques n'a traditionnellement considéré que l'exposition par voie orale. Or, plusieurs études ont permis de démontrer l'importance de l'exposition par inhalation et par absorption cutanée de certains composés organiques lors des activités liées à l'eau, telles que le bain et la douche (Andelman, 1985; Brown, Bishop, & Rowan, 1984; Jo, Weisel, & Liroy, 1990; H. Kim, Shim, & Lee, 2002; Krishnan & Carrier, 2008; T. F. Lin & Hoang, 2000; Maxwell, Burmaster, & Ozonoff, 1991; Shatkin & Brown, 1991; Weisel & Jo, 1996).

L'objectif du présent mémoire est d'étudier l'association entre l'exposition pendant la grossesse à sept HAD et à quatre HAN, et le RCIU chez les femmes résidant dans la région de Québec – dans le cadre d'une étude cas-témoins populationnelle. Une attention particulière a été portée à l'évaluation de l'exposition aux SPD. L'exposition multiroute de chaque participante a été estimée, et la classification de l'exposition a été optimisée grâce à l'utilisation d'une méthode d'estimation de la concentration des SPD au domicile qui tenait compte de leur variabilité spatiale et temporelle. L'interaction entre les SPD émergents et les quatre THM (THM4) et cinq AHA (AHA5) faisant déjà l'objet de contrôles réglementaires a également été évaluée en raison de leur présence simultanée dans les réseaux hydriques étudiés et de leur toxicité reconnue.

Chapitre 2 – Revue de la littérature

Le présent chapitre se veut une revue de la littérature approfondie, visant à permettre de mieux situer le contexte de ce mémoire. Le RCIU y sera défini à la section 2.1, et son épidémiologie sera discutée à la section 2.2. Les étapes de la chloration et de formation des SPD seront discutées dans les sections 2.3 et 2.4, et leurs caractéristiques toxicologiques seront présentées à la section 2.5. La section 2.6 traitera des facteurs influençant l'exposition aux SPD, des voies d'exposition secondaires, et des considérations importantes pour l'estimation de cette dernière dans le cadre d'études épidémiologiques. La recherche documentaire portant sur l'épidémiologie du RCIU au Canada a principalement été effectuée à l'aide de la base de données électronique PubMed et du site web de l'Agence de la santé publique du Canada. Plusieurs stratégies de recherche ont été élaborées à l'aide des mots clés *intra-uterine growth restriction*, *intra-uterine growth retardation*, *small-for-gestational-age*, *disinfection by-product*, *chlorination by-product*. Les données portant sur la formation, l'exposition et la toxicité des SPD proviennent également d'articles tirés de Pubmed. Les bases de données électroniques ToxNet et ChemSpider ont aussi été utilisées dans le cadre de la recherche documentaire portant sur les caractéristiques toxicologiques des SPD. Seules les études publiées en anglais et en français ont été considérées dans le cadre de ce travail.

2.1. Caractéristiques du retard de croissance intra-utérine

Tout au long de la grossesse, le fœtus effectue des ajustements physiologiques, métaboliques et endocriniens en réponse à son environnement (Platz & Newman, 2008). Ceux-ci peuvent influencer son développement et mener à divers problèmes de santé, dont le RCIU. Plusieurs définitions du RCIU ont été formulées depuis l'avènement de l'échographe, dans les années 1960. Dans le cadre de ce mémoire, nous retiendrons celle provenant de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, soit : « un fœtus n'atteignant pas son potentiel de croissance » (Mandruzzato, 2008). L'inhibition pathologique du développement du fœtus est établie grâce à une série de paramètres biométriques relevés lors des échographies. Ces mesures permettent d'obtenir une estimation fiable du poids et de l'âge gestationnel (Platz & Newman, 2008), qui correspond au nombre de semaines d'aménorrhée (nombre de semaines écoulées depuis le premier jour du dernier cycle menstruel de la femme). La majorité des études épidémiologiques se servent du petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG) comme indicateur d'un RCIU (Bamberg & Kalache, 2004). On qualifie de PPAG un nour-

risson né vivant d'une naissance simple et ayant un poids inférieur au 10^{ème} percentile de la courbe de référence du poids pour l'âge gestationnel (Figure 1 et la Figure 2), selon les standards spécifiques au sexe établis par le Système canadien de surveillance périnatale (Kramer et al., 2001; Levallois et al., 2012).

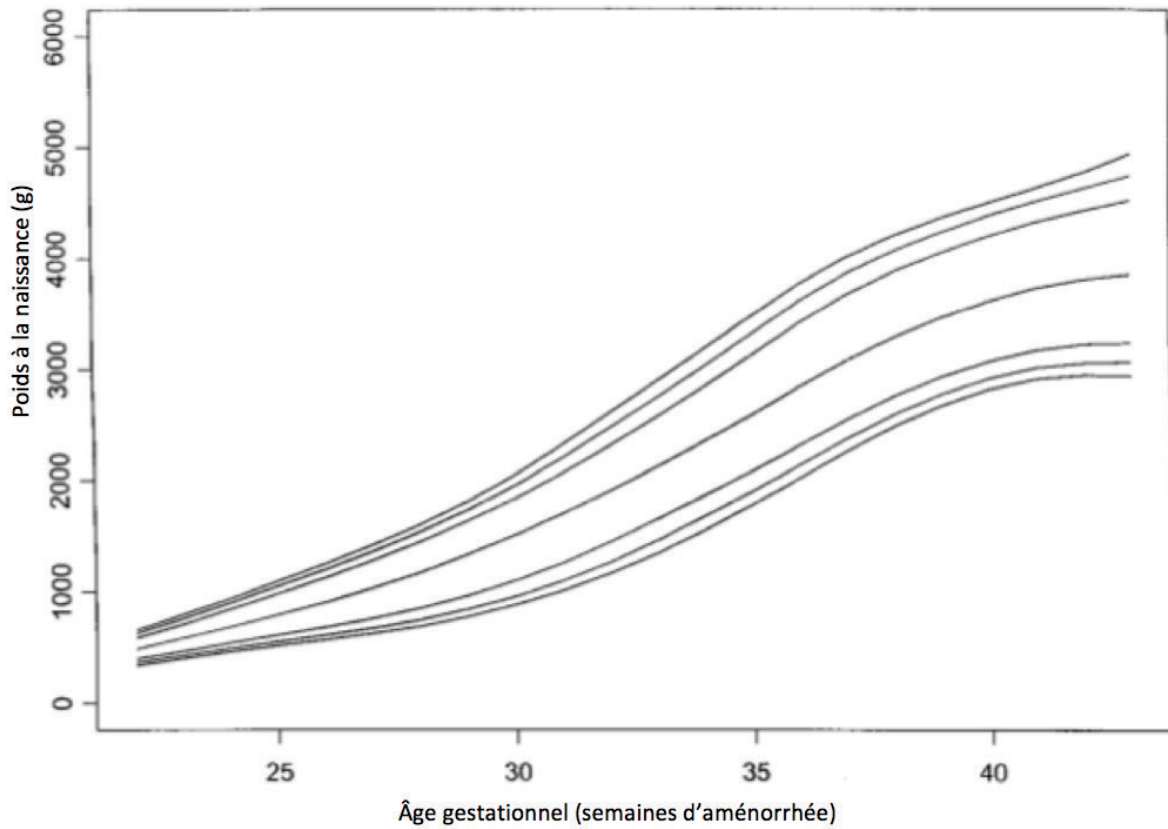


Figure 1 – Nouveau-nés vivants de sexe masculin issus d'un accouchement simple au Canada, 1994-1996

* La figure représente les courbes lissées du 3^{ème}, 5^{ème}, 10^{ème}, 50^{ème}, 90^{ème}, 95^{ème}, et 97^{ème} percentile (de bas en haut) des poids à la naissance des nourrissons nés vivants au Canada entre 1994 et 1996.

Adapté de Kramer et al. (2001) (Kramer et al., 2001).

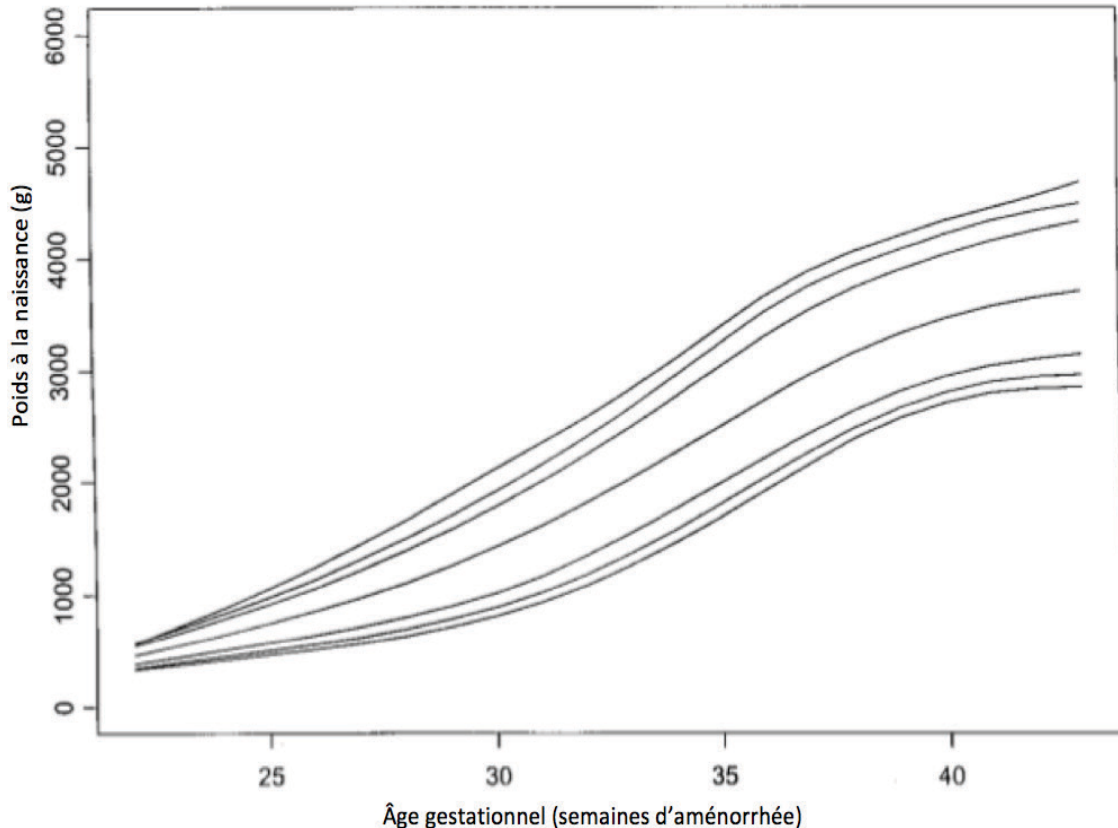


Figure 2 – Nouveau-nés vivants de sexe féminin issus d’un accouchement simple au Canada, 1994-1996

* La figure représente les courbes lissées du 3^{ème}, 5^{ème}, 10^{ème}, 50^{ème}, 90^{ème}, 95^{ème}, et 97^{ème} percentile (de bas en haut) des poids à la naissance des nourrissons nés vivants au Canada entre 1994 et 1996. Adapté de Kramer et al. (2001) (Kramer et al., 2001).

Les troubles du développement du fœtus peuvent survenir tôt ou tard au cours de la grossesse. L’apparition précoce d’un RCIU mène habituellement à une hypotrophie symétrique au niveau du poids, de la taille, et de la circonférence de la tête – qui seront tous atteints de manière équivalente (Rosenberg, 2008). Dans le cas des RCIU survenant tard dans la grossesse, la croissance du fœtus est généralement normale jusqu’à ce que la quantité de substrat disponible soit insuffisante. Une telle situation a généralement lieu au troisième trimestre de la grossesse, au cours duquel les deux tiers de la croissance fœtale ont lieu (Rosenberg, 2008). La circonférence et la taille de la tête du fœtus sont généralement épargnées, celles-ci étant tributaires de processus ayant lieu plus tôt au cours de la grossesse (Rosenberg, 2008). Le Tableau 1 représente l’évolution du poids et de la taille du fœtus en fonction du mois de grossesse.

Tableau 1 – Croissance du fœtus, par mois de grossesse

Mois	Taille (cm)	Poids (g)
1	0,5	N.D.
2	2,9	0,9
3	7,5	30
4	11,5	110
5	25 – 30	220 – 450
6	28 – 36	700
7	37	1100
8	40 – 45	2200
9	50	3200

* N.D. = Non disponible

Adapté de l'Agence de la santé publique du Canada (2011) (Agence de la santé publique du Canada, 2011).

2.2. Épidémiologie du retard de croissance intra-utérine

2.2.1. Prévalence

Selon un rapport de l'Agence de la santé publique du Canada (2013), 8,3 % des naissances vivantes simples au Canada en 2010 ont été classifiées comme étant des cas de PPAG (Public Health Agency of Canada, 2013). Une prévalence de 8 % a été rapportée pour le Québec (Institut national de santé publique du Québec, 2006). Comme l'illustre la Figure 3, la fréquence du PPAG est demeurée stable entre 2001 et 2010.

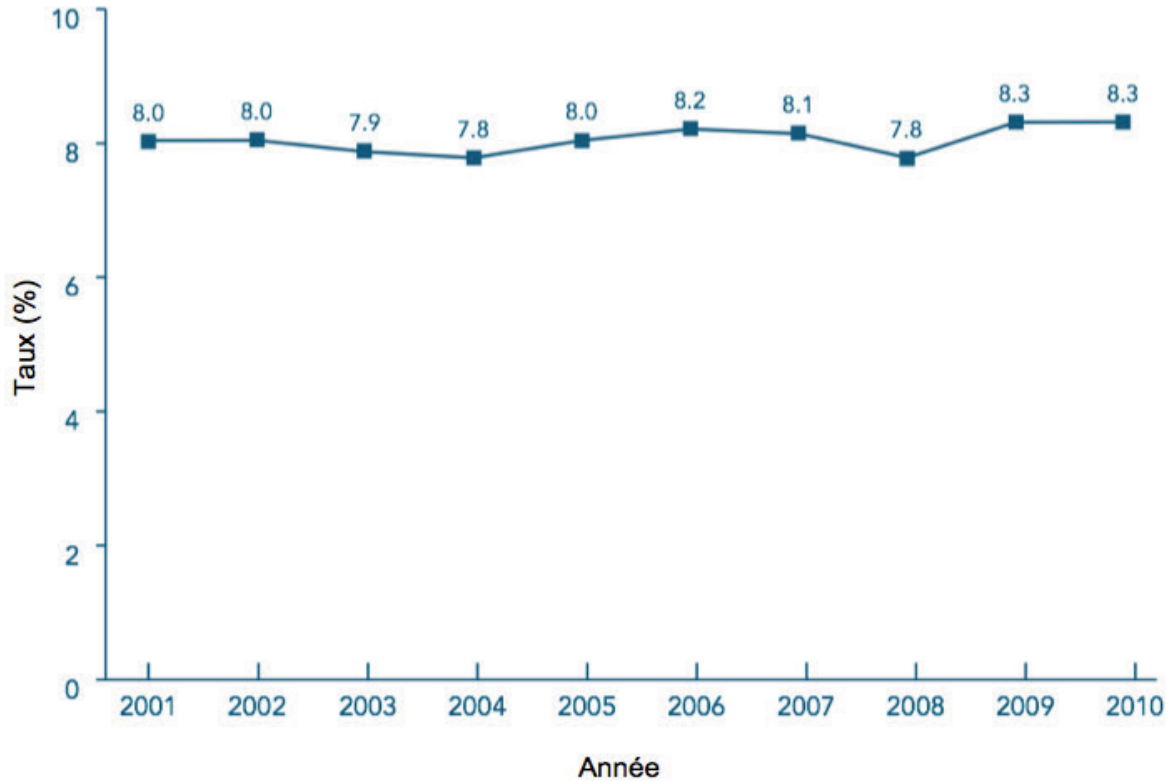


Figure 3 – Proportion (%) de bébés de petit-poids pour l'âge gestationnel parmi les naissances vivantes au Canada, 2001-2010

* Les données de l'Ontario ont été exclues pour des raisons de qualité.

Adapté de l'Agence de la santé publique du Canada (2013) (Public Health Agency of Canada, 2013).

La Figure 4 met en évidence une certaine disparité dans la fréquence du PPAG entre les provinces et territoires canadiens. En effet, entre 2006 et 2010, la prévalence de PPAG variait de 6,0 % (IC [4,9 – 7,1]) pour les Territoires du Nord-Ouest, à 8,8 % (IC [8,7 – 8,9]) pour l'Alberta (Public Health Agency of Canada, 2013). Cette inégalité pourrait être le reflet d'une distribution inéquitable des facteurs de risque du RCIU, dont l'étiologie sera discutée dans le paragraphe suivant.

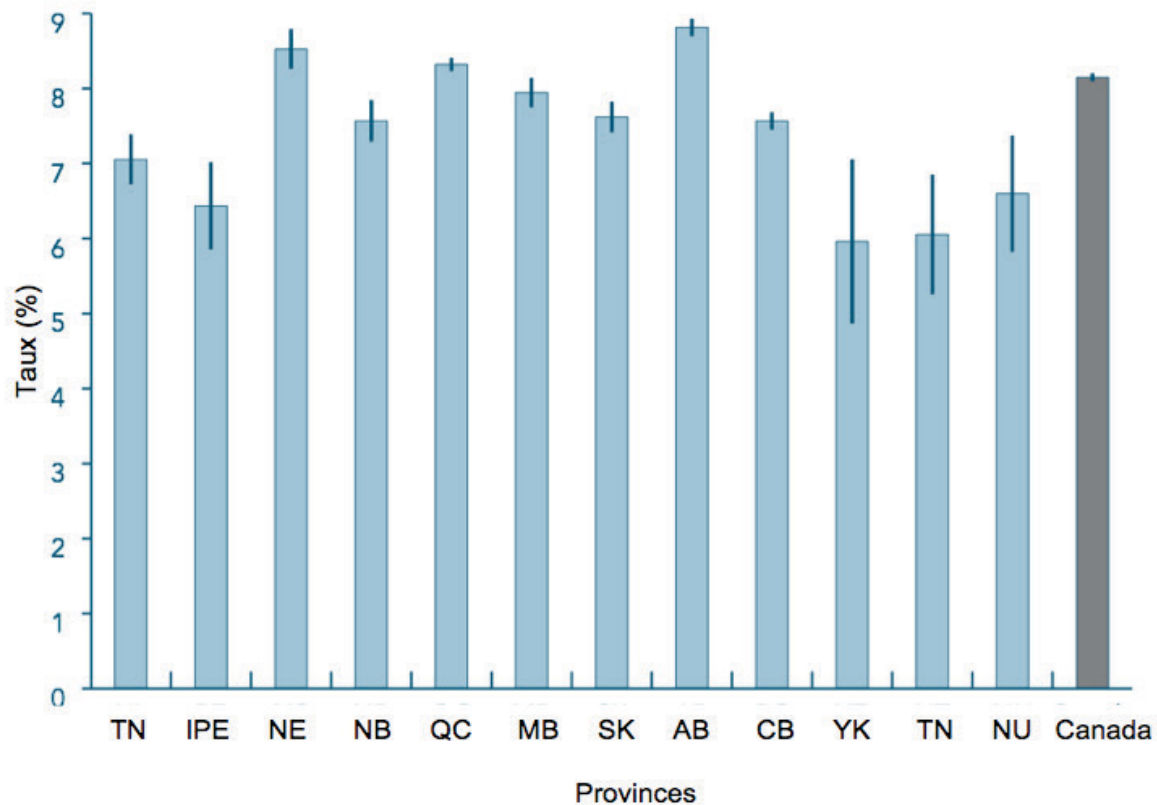


Figure 4 – Proportion (%) de petit-poids pour l'âge gestationnel parmi les naissances vivantes au Canada, par provinces et territoires, 2006-2010

* TN = Terre-Neuve, IPE = île du Prince Édouard, NE = Nouvelle-Écosse, NB = Nouveau-Brunswick, QC = Québec, MB = Manitoba, SK = Saskatchewan, AB = Alberta, CB = Colombie-Britannique, YK = Yukon, TN = Territoires du Nord-Ouest, NU = Nunavut.

** Les données de l'Ontario ont été exclues pour des raisons de qualité.

Adapté de l'Agence de la santé publique du Canada (2013) (Public Health Agency of Canada, 2013).

2.2.2. Étiologie

Le RCIU est un symptôme précurseur de morbidité infantile et de mortinatalité, et un signe avant-coureur de troubles du développement pouvant faire une apparition plus tardive. En effet, le RCIU a été associé à plusieurs événements pathologiques survenant chez l'enfant, tels que : la mort intra-utérine, l'asphyxie périnatale, le syndrome d'inhalation du méconium, l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né, l'hémorragie pulmonaire, l'hypoglycémie, l'hyperglycémie, la polycythémie/hyperviscosité, l'instabilité de la régulation thermique (Rosenberg, 2008), et l'hypoxémie fœtale (Mandrizzato, 2008). Les manifestations pathologiques associées au retard de développement du fœtus semblent évoluer en fonction de la gravité du trouble de croissance. En l'occurrence, une étude menée en Californie portant sur plus de 2 millions de naissances a permis d'établir que

les cas de PPAG à terme présentaient un risque de mortalité périnatale 5 à 30 fois plus élevé que ceux dont le poids était situé entre le 10^{ème} et le 90^{ème} percentile de la courbe de croissance. Selon cette même étude, les nouveau-nés dont le poids était inférieur au 3^{ème} percentile devaient quant à eux faire face à un risque 70 à 100 fois plus élevé que les enfants n'ayant pas de PPAG (Platz & Newman, 2008; Williams et al., 1982).

Le RCIU a également été associé à certaines maladies survenant chez l'adulte, par l'entremise d'un phénomène épigénétique appelé « programmation fœtale » (Ross & Beall, 2008). En effet, un déficit nutritionnel peut engendrer une mauvaise programmation fœtale, qui a été associée à une prédisposition à avoir un plus grand appétit et une exacerbation du stockage d'énergie sous forme de dépôts adipeux, alliés à une dépense énergétique moins importante (Ross & Beall, 2008). De plus, le fœtus qui ne bénéficie pas d'un apport protéique suffisant est susceptible de souffrir d'un retard de développement rénal (Varvarigou, 2010). Les déséquilibres homéostatiques qui en résultent seraient susceptibles de favoriser ultérieurement l'obésité, l'hypertension, et le diabète sucré (Ross & Beall, 2008; Varvarigou, 2010). L'association entre une mauvaise programmation fœtale et la survenue de maladies chez l'adulte se nomme « l'hypothèse de Barker » (Ross & Beall, 2008).

Les échanges sanguins entre la mère et le fœtus jouent un rôle essentiel dans l'acheminement en oxygène et en nutriments dont dépend la croissance de ce dernier. La fin de la 8^{ème} semaine de grossesse marque l'achèvement de la période dite « embryonnaire » et le début de la période « fœtale », qui est caractérisée par une croissance rapide ainsi que par la maturation des organes et des systèmes corporels (Cunningham, Leveno, Bloom, & et al., 2010). C'est durant le premier trimestre que le placenta se développe, permettant les échanges de nutriments de la mère à l'enfant et l'évacuation des déchets de ce dernier par l'entremise des deux artères du cordon ombilical (Leveno, Tudehope, & Thearle, 2000). Des changements importants au niveau de la vascularisation de l'utérus et du placenta sont d'ailleurs observés au cours de la grossesse afin de permettre une augmentation du débit sanguin dans l'utérus – celui-ci étant estimé à 500 – 800 mL/min à terme, soit 10 – 15 % du débit cardiaque maternel (J. R. Smith & et al., 2010). Ces modifications ne sont possibles que grâce au développement rapide de l'utérus. Au début de la grossesse, ce dernier ne pèse qu'environ 70 g et comporte une cavité dotée d'un volume de 10 mL (Cunningham et al., 2010). Ces paramètres atteindront respectivement 1,1 kg et 5 L pour une grossesse à terme (Cunningham et al., 2010), et permettront au fœtus d'atteindre une taille approximative de 35 cm et un poids 3 400 g avant l'accouchement (Jayne Klossner, 2005). Par conséquent, il n'est pas surpre-

nant que les facteurs de risque de RCIU les plus importants sont ceux qui ont un effet direct sur l'acheminement des nutriments et de l'oxygène de la mère au fœtus.

De nombreuses études ont été consacrées aux facteurs associés au RCIU, et il est généralement admis que ce phénomène est d'origine multifactorielle (Kramer, 1987). Les mécanismes physiopathologiques en jeu sont complexes, et ils incluent des composantes environnementales, nutritionnelles et génétiques (Brodsky & Christou, 2004; Maulik, 2006). Dans les pays en développement, le RCIU est surtout associé à la malnutrition et au paludisme (Crosby, 1991; Menendez et al., 2000), alors qu'en Occident, la majorité des cas observés sont associés à des problèmes vasculaires chroniques (hypertension, diabète de type 2, maladies rénales, insuffisance placentaire, collagénose avec manifestation vasculaire) (Crosby, 1991; Heilmann, von Tempelhoff, & Pollow, 2003; C. C. Lin & Santolaya-Forgas, 1998; Martinelli et al., 2001; Menendez et al., 2000), ou à l'exposition à des produits toxiques ayant des répercussions sur la vascularisation (alcool, tabagisme, drogues récréatives) (Bingol, Fuchs, Diaz, Stone, & Gromisch, 1987; Fulroth, Phillips, & Durand, 1989; Minnes, Lang, & Singer, 2011; Patra et al., 2011). Une méta-analyse a également identifié l'abus de drogues, l'ethnicité, un antécédent d'accouchement prématuré comme étant les facteurs de risque ayant l'association la plus forte et la plus consistante avec les troubles de développement (Grote et al., 2010). Les paragraphes qui suivent décriront plus en détail les facteurs de risque principaux du RCIU. D'autres facteurs de risque rapportés dans la littérature sont présentés dans le Tableau 2.

2.2.2.1. Caractéristiques maternelles au moment de la grossesse

Plusieurs études ont permis de conclure qu'un âge maternel avancé lors de la grossesse pouvait être un prédicteur de retard de développement fœtal. Une étude de cohorte populationnelle réalisée en Suède à partir du Registre national des naissances (n = 173 715) a mis en évidence une augmentation significative du risque de PPAG chez les femmes âgées de 30 à 34 ans (OR = 1,4 IC [1,3 – 1,6]) et de 35 à 39 ans (OR = 1,7 IC [1,5 – 2,0]), comparativement aux femmes âgées de 20 à 24 ans (Cnattingius, Forman, Berendes, & Isotalo, 1992). Une étude portant sur un échantillon de 2 472 participantes a également permis de mettre en évidence un effet de dose-réponse entre l'augmentation de l'âge maternel et le risque de RCIU (âge < 35 ans versus âge ≥ 40 ans : OR = 3,2 IC [1,9 – 5,4]), à la lumière duquel les chercheurs ont recommandé que des tests permettant de dépister le RCIU soient réalisés chez les femmes enceintes âgées de 35 ans et plus (Odibo, Nelson, Stamilio, Sehdev, & Macones, 2006).

Plusieurs études rapportent des différences importantes entre la vulnérabilité au RCIU chez certaines races. En effet, une étude menée sur l'ensemble des naissances ayant eu lieu aux États-Unis entre 1994 et 1996 a rapporté une proportion de PPAG de 7,9 % chez les caucasiens non-hispaniques, 8,8 % chez les autochtones, 9,3 % chez les hispaniques, et 15,4 % chez les afro-américains non-hispaniques (Alexander, Kogan, & Himes, 1999). Dans leur étude réalisée sur des nourrissons nés à terme aux États-Unis, Zhang et Bowes (1995) (Zhang & Bowes, 1995) ont rapporté une réduction pondérale de 200 g chez les 619 120 nourrissons de race noire, en comparaison avec 2 807 889 nourrissons caucasiens participant à l'étude. Une observation similaire avait été faite par Wilcox et al. (1993) (Wilcox, Gardosi, Mongelli, Ray, & Johnson, 1993), dans leur étude menée en Grande-Bretagne et portant sur 37 336 nouveau-nés issus de mères de descendance européenne ou britannique (poids moyen à la naissance = 3 357 g), 1 008 nourrissons de descendance afro-caribéenne (3 173 g) et 1 547 de descendance indienne (3 096 g).

Des études ont montré que certaines caractéristiques physiques maternelles, comme le poids et la taille, peuvent avoir une influence sur le risque de RCIU (Upadhyay, Biccha, Sherpa, Shrestha, & Panta, 2011). Une méta-analyse récente réalisée en Chine et portant sur 1 025 794 participantes a permis d'établir qu'un IMC pré-grossesse inférieur à 23 kg/m² était positivement associé au PPN (RR = 1,64 IC [1,38 – 1,94]) (Han et al., 2011). Un constat similaire a été fait par dans le cadre d'une seconde méta-analyse : une augmentation du risque de PPAG et de PPN a été observée chez les femmes ayant un IMC pré-grossesse inférieur à 20 kg/m² (OR = 1,81 IC [1,76 – 1,87] et OR = 1,47 IC [1,27 – 1,71], respectivement) (Yu et al., 2013). Selon cette même étude, un IMC pré-grossesse élevé (≥ 23 kg/m²) ou une obésité maternelle (≥ 25 kg/m²) aurait pour effet de favoriser un poids élevé pour l'âge gestationnel chez le nouveau-né (OR = 1,95 IC [1,77 – 2,13] et OR = 3,06 IC [2,68 – 3,49], respectivement).

Les grossesses multiples constituent un important facteur de RCIU. En effet, l'incidence du RCIU chez les jumeaux est de cinq à 10 fois plus élevée que dans le cas de naissances simples (Divon & Weiner, 1995; Kulkarni, Kulkarni, & Nasser, 1995; C. C. Lin & Santolaya-Forgas, 1998). Un effet de rattrapage pondéral suivant la naissance est généralement observé chez les nouveau-nés issus de naissances multiples, ce qui donne à penser que le contexte intra-utérin et le partage des nutriments avec un autre fœtus sont des facteurs limitant pour la croissance intra-utérine (Divon & Weiner,

1995; Gruenwald, 1966; Houlton, Marivate, & Philpott, 1981; C. C. Lin & Santolaya-Forgas, 1998).

Finalement, certaines études ont rapporté un lien entre la nulliparité et le risque de retard de croissance chez le fœtus. Selon une méta-analyse réalisée par Kozuni et al. (Kozuki et al., 2013), les femmes participant à l'étude et dont c'était la première grossesse étaient plus à risque d'avoir un nouveau-né ayant un PPAG, comparativement à celles dont ce n'était pas la première grossesse (OR = 1,81 IC [1,51 – 2,16]). Une seconde méta-analyse portant sur une quarantaine d'études a observé une association significative entre la nulliparité avant la grossesse et une réduction de 282 g (IC [-486 – -79] du poids moyen à la naissance (Shah, 2010). Les chercheurs ont également observé une augmentation du risque de PPN (OR = 1,41 IC [1,26 – 1,58]) et de PPAG (OR = 1,89 IC [1,82 – 1,96]) chez les femmes dont c'était la première grossesse.

2.2.2.2. Morbidité maternelle pendant la grossesse

Une étude réalisée au Danemark à partir du Registre national des naissances (n = 81 008) a rapporté une forte association positive entre l'hypertension maternelle pendant la grossesse et le risque de PPAG chez les nouveau-nés prématurés (OR = 5,5 IC [3,2– 9,4]) (Catov, Nohr, Olsen, & Ness, 2008). Une autre étude portant sur les risques de retard de développement fœtal a également observé une association positive entre l'hypertension chez la mère, et le PPAG chez le nouveau-né (prématuré, et à terme $P = 0,001$) (Scott, Moar, & Ounsted, 1981).

La prééclampsie se manifeste principalement par une pression artérielle élevée et une protéinurie prolongée (Uzan, Carbonnel, Piconne, Asmar, & Ayoubi, 2011). Ce trouble de la grossesse est souvent lié au retard de croissance fœtale en raison des effets néfastes qu'il peut causer au niveau de l'apport sanguin au fœtus (Brazy, Grimm, & Little, 1982; Ghidini, Salafia, & Pezzullo, 1997; Heikkila et al., 2005; Teasdale, 1985). Une étude menée en Norvège sur un échantillon de 926 nouveau-nés a établi que la prééclampsie était associée à une réduction de 5 % IC [3 % – 6 %] du poids à la naissance. Les chercheurs ont également constaté que la gravité de l'insuffisance pondérale évoluait en fonction de la gravité et la précocité de la prééclampsie. Un risque de PPAG quatre fois plus élevé (RR = 4,2 IC [2,2 – 8,0]) a été observé chez les nouveau-nés issus de mères ayant eu une prééclampsie pendant la grossesse (Odegard, Vatten, Nilsen, Salvesen, & Austgulen, 2000). Une autre étude menée sur un échantillon de 998 nouveau-nés a observé une association positive entre la

prééclampsie chez la mère et le retard de développement fœtal (OR = 2,7 IC [1,94 – 3,86]) (Srinivas et al., 2009).

2.2.2.3. Exposition maternelle à des facteurs de risque modifiables

La consommation maternelle de drogues récréatives peut avoir un effet sur le développement du fœtus, car celles-ci peuvent causer une vasoconstriction qui a pour effet de réduire l'apport en oxygène au fœtus (Minnes et al., 2011). De plus, la consommation de drogues est souvent associée à de mauvaises habitudes sanitaires et alimentaires qui peuvent avoir un effet sur le développement intra-utérin (Minnes et al., 2011). Plusieurs études ont rapporté une réduction significative de la croissance fœtale suite à une exposition intra-utérine à la cocaïne, à l'héroïne, et à d'autres opiacés (Bingol et al., 1987; Fulroth et al., 1989). Une étude menée sur l'ensemble des naissances simples ayant eu lieu à l'hôpital de Harlem à New-York a constaté que la fréquence des PPN était supérieure chez les nourrissons dont les mères avaient consommé de la cocaïne pendant la grossesse (31 % versus 10 %) (OR = 2,1 IC [1,23 – 3,67]) (Bateman, Ng, Hansen, & Heagarty, 1993). Les analyses multivariées ont permis d'établir que la consommation maternelle de cocaïne pendant la grossesse était associée à une réduction moyenne de 154 g du poids à la naissance, de 1,02 cm au niveau de la taille du nouveau-né, et de 0,69 cm au niveau de la circonférence de la tête. Les chercheurs ont observé un effet plus important chez les femmes consommant de la cocaïne conjointement avec d'autres drogues (195 g), ou chez celles qui consommaient du crack (200 g). Finalement, une étude cas-témoins rétrospective réalisée en Chine sur un échantillon de 51 femmes ayant consommé des narcotiques (principalement de l'héroïne) a rapporté un PPAG chez 27,5 % des grossesses, et une réduction moyenne du poids à la naissance de 629 g comparativement aux témoins (Lam, To, Duthie, & Ma, 1992).

L'exposition maternelle à la fumée de cigarette peut également contribuer à un retard de développement intra-utérin en raison de son effet limitant sur la vascularisation de l'utérus, et par extension sur l'apport en oxygène au fœtus (Andres & Day, 2000; Cnattingius, Mills, Yuen, Eriksson, & Salonen, 1997; Duffus & MacGillivray, 1968; Haworth, Ellestad-Sayed, King, & Dilling, 1980; Spinillo et al., 1994). En l'occurrence, les résultats d'une étude menée aux États-Unis à l'échelle nationale au début des années 1990 avait permis d'établir que le tabagisme maternel était responsable de 20 à 30 % des cas de PPN (Ventura, Martin, Taffel, & et al., 1995). Un rapport du Ministère de la santé des États-Unis (*Surgeon General*) avait fait état d'une réduction moyenne du poids à

la naissance de 200 g, et d'un risque de PPN deux fois élevé chez les nourrissons issus de femmes ayant fumé durant la grossesse (United States Department of Health and Human Services, 1990). Dans une étude où des mesures anthropométriques ont été effectuées 48 heures après la naissance sur 1 205 nouveau-nés, Cliver et al. (1995) (Cliver et al., 1995) ont déterminé qu'à l'exception de l'IMC, tous les relevés anthropométriques étudiés ont montré que le tabagisme maternel avait un effet négatif sur le développement intra-utérin. Les chercheurs ont rapporté une réduction du poids à la naissance de 130 g (4 %) ($P < 0,001$), chez les naissances issues de femmes ayant fumé pendant le premier trimestre de la grossesse. Une réduction de 189 g (5,9 %) ($P > 0,017$) a été observée chez les participantes ayant continué de fumer pendant les trimestres suivants.

La consommation d'alcool pendant la grossesse est un autre facteur de risque modifiable pouvant avoir d'importants effets néfastes sur le développement du fœtus, particulièrement si la consommation persiste tout au long de la grossesse (Faden & Graubard, 1994; Mills, Graubard, Harley, Rhoads, & Berendes, 1984; Stoler et al., 1998; Whitehead & Lipscomb, 2003). Une revue systématique et méta-analyse récente portant sur des études réalisées entre 1980 et 2009 a mis en lumière une augmentation du risque de PPN chez les femmes ayant consommé de l'alcool avant et pendant la grossesse (RR = 1,12 IC [1,04 – 1,20]) (Patra et al., 2011). Une relation de dose-réponse a été observée à partir d'une ingestion supérieure à 10 g/jour. Un risque deux fois plus élevé a été constaté chez les participantes consommant 52 g/jour (l'équivalent de quatre ou cinq boissons alcoolisées), et les participantes consommant de très fortes doses (120 g/jour) étaient exposées à un risque particulièrement élevé (RR = 7,48 IC [4,46 – 12,55]). Finalement, les chercheurs ont remarqué une augmentation du risque de PPAG chez les participantes à partir d'une consommation moyenne de trois boissons par jour (RR = 1,32 IC [1,12 – 1,55]), jusqu'à une consommation maximale de sept boissons par jour (RR = 2,02 IC [1,47 – 2,77]).

2.2.2.4. Facteurs démographiques et psychosociaux

Le statut socioéconomique et le niveau d'éducation de la mère sont intimement liés au risque de RCIU, notamment en raison de l'impact qu'ils ont sur les habitudes nutritionnelles, l'accès aux soins de santé et les sources de contamination environnementale. Dans les pays en développement, l'IMC chez l'adulte est généralement corrélé au statut socio-économique, les cas de surpoids et d'obésité étant généralement le reflet d'une situation financière plus favorable (Kramer, 1998). En revanche, une relation inverse est observée dans les pays développés, où les cas d'IMC élevé se

retrouvent principalement chez les populations ayant un faible statut socio-économique (Flegal, Harlan, & Landis, 1988a, 1988b; Kramer, 1998). Un faible statut socioéconomique y est également associé à de mauvaises habitudes sanitaires (tabagisme, utilisation de drogues récréatives, consommation élevée d'alcool, etc.) et à un moins bon accès à des soins prénataux de qualité, ce qui peut créer un contexte favorisant l'occurrence d'un RCIU (Minnes et al., 2011; Patra et al., 2011).

2.2.2.5. Exposition aux sous-produits de la désinfection au chlore

Des études ont montré que plusieurs SPD pouvaient avoir des effets néfastes sur la santé humaine (Bove et al., 2002; Chowdhury et al., 2009; Graves et al., 2001; Grellier et al., 2010; Hrudey, 2009; Krasner, 2009; Nieuwenhuijsen et al., 2000; Tardiff et al., 2006). Certains chercheurs se sont penchés sur les effets potentiels des composés les plus courants dans l'eau potable (THM et AHA) sur la reproduction (Bove et al., 2002; Graves et al., 2001; Grellier et al., 2010; Health Canada, 2009; Hrudey, 2009; Nieuwenhuijsen et al., 2000; Tardiff et al., 2006), et une association avec les retards de développement intra-utérin a été observée (Graves et al., 2001; Grellier et al., 2010; Tardiff et al., 2006). La formation des SPD sera abordée dans les paragraphes suivants, et leur association avec le RCIU sera présentée à la section 2.5.

Tableau 2 – Facteurs de risque du retard de croissance intra-utérine

Caractéristiques maternelles et paternelles au moment de la grossesse	
- âge de la mère (< 16 et > 35)	- court intervalle entre le dernier accouchement
- race/origine ethnique (non caucasienne)	- <i>abruptio placentae</i>
- faible taille de la mère	- mosaïque placentaire
- faible poids de la mère avant la naissance	- dépense énergétique importante
- faible poids du père	- apport calorique insuffisant
- faible taille du père	- apport protéique insuffisant
- hémodynamie maternelle	- anémie
- nulliparité	- apport insuffisant en acide folique et en vitamine B ₁₂
- antécédent de RCIU	- apport insuffisant en zinc et en cuivre
- antécédent d'accouchement prématuré	- apport insuffisant en calcium, phosphore, et vitamine D
- antécédent d'avortement spontané	- apport insuffisant en vitamine B ₆
- antécédent de mortinatalité ou de décès néonatal précoce	
- antécédent d'infertilité	
Morbidité durant la grossesse	Exposition à des produits toxiques
- morbidité générale ou épisodique	- tabagisme
- malaria	- consommation élevée d'alcool
- infection intra-utérine	- consommation élevée de caféine
- infection du tractus génital	- consommation de marijuana
- prééclampsie ou hypertension	- addiction à des narcotiques
- diabète (prégestationnel et gestationnel)	- exposition aux métaux lourds
- maladie lupique	- exposition à la pollution atmosphérique
- néphropathie chronique	- exposition aux pesticides
- trouble thyroïdien	- exposition aux SPD
- anomalie urogénitale	
- anomalie structurelle	
- anomalie congénitale	
- anomalie chromosomique	
- anomalie du cordon ombilical	
Facteurs démographiques et psychosociaux	
- faible statut socio-économique	
- faible niveau d'éducation	
- état civil au moment de l'accouchement (célibataire)	
- faible nombre de visites prénatales	
- mauvaise qualité des soins prénataux	

Adapté des études suivantes (Bukowski, 2010; Kramer, 1987; Platz & Newman, 2008; Reddy et al., 2009; Romo, Carceller, & Tobajas, 2009; G. C. Smith et al., 2004; G. C. S. Smith & Fretts, 2007; G. Windham & Fenster, 2008; G. C. Windham & Osorio, 2007).

2.3. Chloration de l'eau potable et formation des sous-produits de la désinfection au chlore

Le large spectre d'action du chlore, la persistance de son efficacité dans les réseaux hydriques, son coût abordable et sa facilité d'utilisation selon diverses modalités (gaz, solution d'hypochlorite de sodium, hypochlorite de calcium en forme solide), en ont fait un agent utilisé par la vaste majorité des systèmes d'alimentation en eau potable désinfectée. Plus de 200 millions d'Américains et de Canadiens sont approvisionnés quotidiennement en eau potable grâce à de tels réseaux (Chlorine Chemistry Division of the American Chemistry Council, 1997). Au Canada, la plupart des usines de traitement utilisent le chlore pour désinfecter l'eau et prévenir la prolifération bactérienne.

Trois substances peuvent être utilisées pour effectuer la chloration : le chlore gazeux liquéfié, une solution d'hypochlorite de sodium, ou des granules d'hypochlorite de calcium. Dans le premier cas, du chlore gazeux liquéfié maintenu sous pression est libéré et dosé à l'aide d'un chlorateur, un appareil permettant d'en contrôler le débit. La solution d'hypochlorite de sodium doit quant à elle être dosée à l'aide d'une pompe volumétrique de dosage électrique, ou par un système d'alimentation par gravité. Dans le troisième cas, les granules d'hypochlorite de calcium sont dissous dans l'eau, puis mélangés à l'alimentation principale avant d'être utilisés (World Health Organization, 2011). Suite à la désinfection primaire qui s'effectue à l'usine de traitement, une seconde désinfection au chlore s'effectue au moment où l'eau quitte l'usine de traitement, ou aux points de rechloration répartis sur l'ensemble du réseau de distribution (Santé Canada, 2009). Cette désinfection secondaire permet de maintenir une concentration résiduelle de chlore dans le réseau de distribution de l'eau potable, limitant ainsi la prolifération des biofilms dans le réseau de distribution (Santé Canada, 2009). Selon des données recueillies pour l'année 2005 et provenant de 3 590 installations de production d'eau potable situées dans neuf provinces et territoires canadiens, le désinfectant le plus utilisé pour la désinfection secondaire est l'hypochlorite de sodium, qui est utilisé par 78 % des usines (Santé Canada, 2009). La concentration minimale généralement admise afin d'empêcher la croissance bactérienne dans le réseau de distribution est généralement fixée à 0,2 mg/L (LeChevallier, Welch, & Smith, 1996), et Santé Canada stipule que les données fournies par six provinces révèlent que les concentrations habituelles de chlore libre dans les systèmes d'approvisionnement en eau potable au Canada varient de 0,4 à 2,0 mg/L à la sortie de l'usine de traitement, de 0,4 à 1,2 mg/L aux points intermédiaires du réseau de distribution, et de 0,04 à 0,8 mg/L à l'extrémité du réseau (Santé Canada, 2009).

Depuis leur découverte en 1974 (Rook, 1974), plus de 600 SPD ont été identifiés (Grellier et al., 2010; Richardson et al., 2008). Leur nombre élevé et la grande variabilité de leur occurrence compliquent l'évaluation épidémiologique de leurs effets néfastes potentiels sur la santé humaine. Les SPD les plus couramment retrouvées dans les réseaux de distribution d'eau potable sont les THM et les AHA (Liang & Singer, 2003; Nieuwenhuijsen et al., 2000). Les SPD se forment lorsqu'un désinfectant, tel que le chlore, l'ozone, les chloramines, ou le dioxyde de chlore, réagissent avec des matières organiques, et/ou avec le bromure/iodure présents dans l'eau potable (Richardson et al., 2008). La quantité de SPD formée dépend de la quantité de leurs précurseurs dans la source d'eau au moment de la désinfection, mais aussi de la quantité de désinfectant utilisé. De plus, des paramètres tels que la qualité de la source d'alimentation, les caractéristiques hydrauliques et structurales du réseau, et le temps de séjour dans le réservoir ont un effet sur la formation de ces composés (Symanski, Savitz, & Singer, 2004). Les facteurs expliquant ces variations seront discutés plus en détail à la section 1.6. Le Schéma 1 représente la réaction des précurseurs des SPD avec des désinfectants, pour former les SPD.

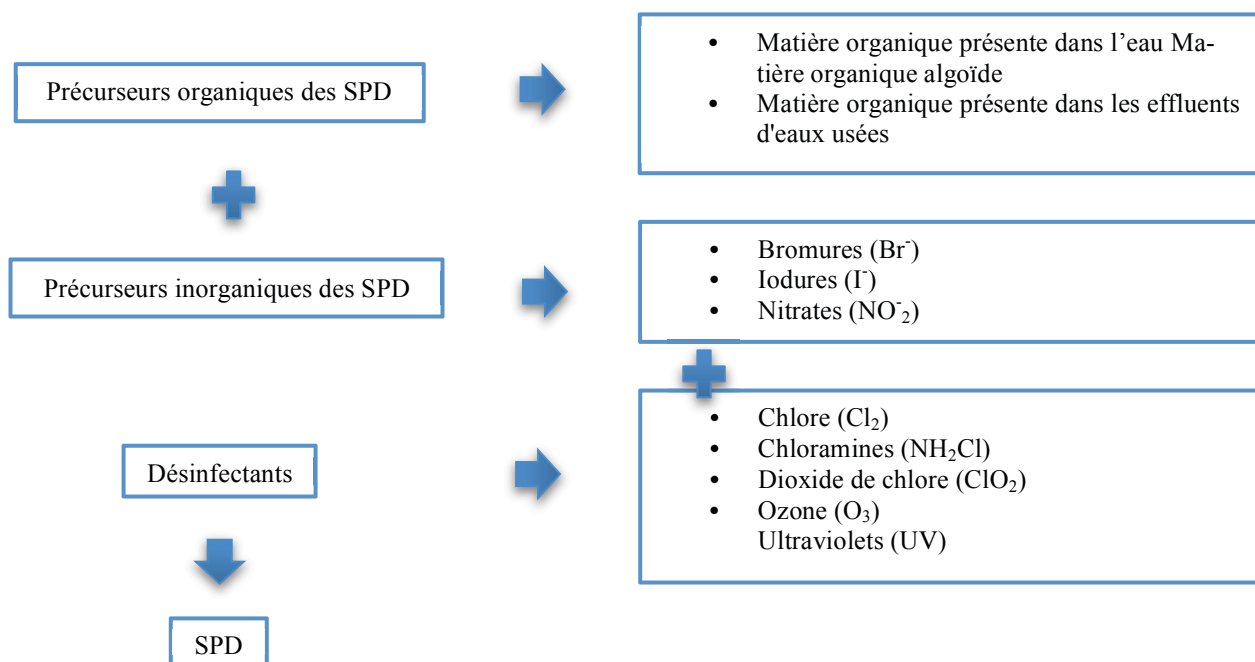


Schéma 1 – Processus de formation des sous-produits de la désinfection au chlore

Adapté de Krasner et al., 2009 (Krasner, 2009).

2.4. Toxicologie des sous-produits de la désinfection au chlore

Certains SPD produits par la chloration de l'eau potable peuvent avoir des effets nocifs sur la santé (Bove et al., 2002; Chowdhury et al., 2009; Graves et al., 2001; Grellier et al., 2010; Hrudey, 2009; Krasner, 2009; Nieuwenhuijsen et al., 2009; Tardiff et al., 2006). La majorité des études toxicologiques portant sur les SPD ont porté sur les effets mutagènes et cancérigènes des THM et des AHA. Plusieurs études s'accordent pour dire que ces composés ont un potentiel génotoxique sur les cellules de mammifères (DeAngelo, Daniel, Most, & Olson, 1996; M. H. George et al., 2002; Hard, Boorman, & Wolf, 2000; Pereira, 1996; Richardson et al., 2007), et des effets multigénérationnels ont été observés chez le rat suite à une exposition à un mélange de SPD incluant ces composés faisant déjà l'objet d'un suivi réglementaire au Canada (Narotsky et al., 2013). Des effets cancérigènes chez l'homme sont également soupçonnés (Morris, Audet, Angelillo, Chalmers, & Mosteller, 1992; Richardson et al., 2007) : par exemple, une méta-analyse a permis de mettre en lumière une association entre l'exposition à l'eau chlorée et le risque de cancer de la vessie (OR = 1,4 IC [1,2 – 1,7]) (Villanueva, Fernandez, Malats, Grimalt, & Kogevinas, 2003), et les revues systématiques des études portant sur l'effet des THM ont également rapporté une augmentation du risque de ce cancer (International Agency for Research on Cancer, 1995, 2004; King, Marrett, & Woolcott, 2000; Nieuwenhuijsen et al., 2009; Villanueva et al., 2007; Villanueva et al., 2003). Par ailleurs, les chercheurs s'intéressant à la toxicité des SPD se sont généralement penchés sur la voie d'exposition la plus couramment associée à l'eau potable, soit l'ingestion. Or, des risques attribuables à d'autres voies d'exposition ont été identifiés et hiérarchisés par des études telles que celle de Villanueva et al. (Villanueva et al., 2007). Cette dernière a notamment permis de découvrir qu'une partie des cas de cancer de la vessie étaient probablement associés à une exposition cutanée aux SPD, et à leur inhalation – notamment lors de la baignade et la prise de bains et douches.

Au cours des 20 dernières années, plusieurs études ont tenté d'évaluer l'association entre l'exposition aux SPD et les problèmes de santé liés à la reproduction et à la croissance fœtale. Les paragraphes suivants porteront tout d'abord sur la toxicologie des SPD faisant l'objet d'un suivi réglementaire. Cette section traitera par la suite des SPD émergents. Leur cinétique et leur métabolisme y seront abordés dans un premier lieu, et leurs effets reproductifs et génotoxiques seront finalement présentés dans une revue de la littérature s'appuyant sur des études humaines et animales.

2.4.1. Troubles de la reproduction associés aux sous-produits de la désinfection au chlore faisant l'objet d'un suivi réglementaire

Les études de laboratoire menées sur des rats exposés par gavage à des doses élevées de THM ont fait état d'avortements spontanés (≥ 50 mg/kg-jour) (Bielmeier, Best, Guidici, & Narotsky, 2001; Narotsky, Pegram, & Kavlock, 1997), et d'une réduction de la motilité spermatique (39 mg/kg-jour) (Klinefelter et al., 1995). Des effets tératogènes et des problèmes congénitaux ont également été observés chez les rongeurs suite à l'ingestion de AHA (≥ 20 mg/kg-jour pour l'acide bromochloroacétique, ≥ 12 mg/kg-jour pour l'acide dichloroacétique) (Epstein et al., 1992; Johnson, Dawson, & Goldberg, 1998; M. K. Smith, Randall, Read, & Stober, 1989, 1992; Wolfe et al., 1999).

Chez l'homme, les études épidémiologiques portant sur les troubles de reproduction associés aux SPD se sont principalement intéressées aux effets de l'exposition aux THM sur les troubles de la grossesse. En effet, une méta-analyse a rapporté une légère association avec le PPAG (OR = 1,01 [IC = 1,00 – 1,02]) pour chaque incrément de $10 \mu\text{g/L}$ au niveau de la concentration en THM (Grellier et al., 2010). Des revues de la littérature suggèrent également l'existence d'un lien entre une exposition ($\geq 10 \mu\text{g/L}$) aux THM, et le risque de PPAG (Bove et al., 2002; Nieuwenhuijsen et al., 2009). Une autre étude indique qu'une exposition à des concentrations environnementales de THM ($70 \mu\text{g/L}$) pourrait accroître le risque de petit poids à la naissance (PPN) (défini par un poids à la naissance $< 2\ 500$ g (World Health Organization, 2008)) (OR = 1,50 [IC = 1,07 – 2,10]) (C. Lewis, Suffet, & Ritz, 2006).

Les AHA ont également fait l'objet d'études épidémiologiques, mais dans une moindre mesure que les THM. Des effets sur la reproduction humaine ont néanmoins été rapportés (United States Environmental Protection Agency, 2011). Par exemple, Hinckley et al. (2005) (Hinckley, Bachand, & Reif, 2005) ont observé une augmentation du risque de PPN ($\geq 5 \mu\text{g/L}$; OR = 1,49 [IC = 1,09 – 2,04]), et de RCIU ($\geq 8 \mu\text{g/L}$; OR = 1,28 [IC = 1,08 – 1,51]) chez les nouveau-nés issus de femmes exposées à de faibles concentrations de certains AHA par le biais de l'eau potable. De surcroît, une récente étude menée par Levallois et al. (2012) a permis de mettre en évidence une augmentation du risque de PPAG chez les nouveau-nés issus des femmes exposées à des concentrations environnementales de cinq espèces de AHA ($> 39,6 \mu\text{g/L}$) dans l'eau potable (OR = 1,4 [IC = 1,1 – 1,9]) (Levallois et al., 2012).

Malgré l'identification d'un nombre important de SPD, la littérature scientifique abordant ce sujet demeure limitée, particulièrement en ce qui a trait aux dérivés non volatils et plus solubles. Or, en dépit de leur prévalence, les THM ne sont pas forcément les SPD qui ont l'effet le plus important d'un point de vue sanitaire (Nieuwenhuijsen et al., 2000). D'ailleurs, la majorité des études s'accordent pour dire que les composés bromés et iodés présentent généralement une toxicité accrue en comparativement à leurs homologues chlorés (Nieuwenhuijsen et al., 2000; United States Environmental Protection Agency, 2000a). D'autre part, les SPD sont généralement retrouvés sous forme de mélanges dont la toxicité a fait l'objet de peu d'études (Colman et al., 2011). Des interactions entre les composés sont soupçonnées, et l'EPA recommande d'en tenir compte dans les devis d'études et au niveau des analyses statistiques (United States Environmental Protection Agency, 2000a). Bien que la toxicité de ces SPD émergents n'ait pas fait l'objet de beaucoup d'études, il semblerait que ceux-ci pourraient être toxiques pour la croissance intra-utérine. Les paragraphes suivants ont pour objectif d'effectuer un survol des caractéristiques physico-chimiques et toxicologiques pertinentes des SPD faisant l'objet de cette étude.

2.4.2. Les haloacétaldéhydes

La littérature portant sur la toxicité des haloacétaldéhydes est très limitée. En revanche, plusieurs études font état de la toxicité de l'acétaldéhyde. Néanmoins, l'ajout d'un groupement halogéné à l'acétaldéhyde a fait l'objet de peu d'études toxicologiques malgré la présence d'haloacétaldéhydes dans l'eau potable, et l'observation d'un effet irritant chez l'homme (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2012). Des effets toxiques (irritation cutanée, dyspnée, hypersialorrhée, érythème oculaire) ont été observés chez les rongeurs suite à l'ingestion de chloroacétaldéhyde (≥ 636 mg/kg-jour) (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2012), et des études ont montré que l'inhalation d'une dose suffisamment importante pouvait avoir des effets mortels chez ceux-ci ($\geq 0,08$ g/m³) (United States Environmental Protection Agency, 2009). L'inhalation chronique du chloroacétaldéhyde peut causer chez le rat une irritation des yeux et des voies respiratoires supérieures ($\geq 0,03$ g/m³) (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2012). L'hydrate de chloral (HC) est le composé auquel se sont intéressées la plupart des études toxicologiques portant sur les haloacétaldéhydes. Issu de la chloration de l'éthanol, l'HC est un composé de synthèse utilisé comme sédatif en sciences médicale et vétérinaire, et il sert également de substance hypnotique (World Health Organization, 2000b). L'HC est un irritant pour la peau et les muqueuses, et il peut entraîner des problèmes gastriques pouvant mener jusqu'aux vomissements lorsqu'il est ingéré à très fortes doses (Goodman Gilman, Rall, Nies, & Taylor, 1991;

World Health Organization, 2000a). En effet, l'ingestion d'une dose élevée (≥ 143 mg/kg) peut entraîner chez l'homme des effets potentiellement mortels, notamment une ataxie, une léthargie, un coma profond, une dépression respiratoire, une hypotension, et finalement une arythmie cardiaque (Anyebuno & Rosenfeld, 1991; Ludwigs, Divino Filho, Magnusson, & Berg, 1996; Marshall, 1977; Sing, Erickson, Amitai, & Hryhorczuk, 1996). Le dichloroacétaldéhyde fait également partie de cette classe de composés. Cet irritant cutané peut également avoir des effets toxiques s'il est ingéré ou inhalé (R. J. S. Lewis, 1993). Des études animales font mention d'hypertrophies, de nécroses et de tumeurs au niveau du foie suite à son ingestion (93 mg/kg) (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2012). Bien que ces composés soient très solubles, les valeurs de la constante de la loi d'Henry (K_p)¹ suggèrent que les HAD visés par notre étude pourraient être susceptibles à la volatilisation lorsqu'ils sont en milieu aqueux, à l'exception de l'HC et du tribromoacétaldéhyde (Lyman W. J., Reehl W. F., William F., & Hirsch R. D., 1990; United States Environmental Protection Agency, 2000c; Weaver et al., 2009). Le Tableau 3 regroupe les caractéristiques physico-chimiques de plusieurs HAD d'intérêt émergent.

¹ La Loi d'Henry stipule que la masse d'un gas dissout dans un volume donné de solvant à température constante et à saturation, est proportionnelle à la pression partielle que ce gas exerce sur le liquide. Ainsi, la solubilité d'un gas dissout dans un liquide est directement proportionnelle à la pression partielle qu'il exerce sur le liquide ((Trevor M. Letcher (eds.), 2007)).

Tableau 3 – Caractéristiques physico-chimiques d'haloacétaldéhydes d'intérêt émergent

Caractéristiques	Haloacétaldéhydes*						
	DCAD	HC	BCAD	DBAD	BDAD	CDBAD	TBAD
CAS #	79-02-07	302-17-0	98136-99-3	3039-13-2	34619-29-9	64316-11-6	115-17-3
Formule chimique	C2-H2-Cl2-O	C2-H3-Cl3-O2	C2-H2-Br-Cl-O	C2-H2-Br2-O	C2-H-Br-Cl2-O	C2-H-BR2-Cl-O	C2-H-BR3-O
Masse molaire (g/mol)	112,94	165,4	155,9 (masse monoisotopique)	199,8 (masse monoisotopique)	189,9 (masse monoisotopique)	233,8 (masse monoisotopique)	280,78
Température d'ébullition (°C)	89,2	96	109,2 (à 760 mm Hg)	136,43 (à 760 mm Hg)	104,738 (à 760 mm Hg)	129,8 (à 760 mm Hg)	environ 174 (avec décomposition)
Température de fusion (°C)	-37,6 (à -37,4)	57	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Pression de vapeur (mm Hg à 25 °C)	55,4	15	25,1	7,41	30,45	9,98	1,23
Densité (g/cm ³ à 20 °C)	1,436 (à 25 °C)	1,9081E-6	1,878	2,358	2,022	2,444	N.D.
Constante de la Loi d'Henry (atm-cu m/mol à 25 °C)	N.D.	5,71E-9	2,44E-05	1,97E-05	1,38E-04	6,52E-05	N.D.
Solubilité dans l'eau (mg/L)	Soluble dans l'eau	7,9300E5 (à 25 °C)	1,4721E5 (à 25 °C)	9,8707E4 (à 25 °C)	2,7770E4 (à 25 °C)	1,7884E4 (à 25 °C)	Soluble dans l'eau

* Dichloroacétaldéhyde = DCAD; hydrate de chloral = HC; bromochloroacétaldéhyde = BCAD; dibromoacétaldéhyde = DBAD; bromodichloroacétaldéhyde = BDAD; chlorodibromoacétaldéhyde = CDBAD; tribromoacétaldéhyde = TBAD.

Adapté des bases de données virtuelles ChemSpider et Toxnet (ChemSpider (The Free Chemical Database), 2012; Toxnet (Toxicology Data Network)).

2.4.2.1. Cinétique et métabolisme

Chez les mammifères, les chloroacétaldéhydes sont rapidement métabolisés en chloroéthanol et/ou oxydés en acides chloroacétiques (United States Environmental Protection Agency, 1981, 2009). Par exemple, l'HC est transformé dans le foie et les reins en ses métabolites principaux : le trichloroéthanol et l'acide trichloroacétique (International Agency for Research on Cancer, 1995; United States Environmental Protection Agency, 2000b, 2000c). Une partie du trichloroéthanol est éliminée par voie urinaire sous forme de glucuronide (United States Environmental Protection Agency, 2000c). Une portion de ce glucuronide est sujette à la circulation entérohépatique, et retrouvée dans la bile (United States Environmental Protection Agency, 2000c). L'HC et ses métabolites peuvent traverser la barrière placentaire, et ils ont été détectés dans le lait maternel (53 mg/L) dans le cadre d'études menées chez des femmes enceintes, suite à l'administration rectale d'un suppositoire contenant de l'hydrate de chloral (1,33g) pendant l'accouchement (Bernstine, Meyer, & Bernstine, 1956; Bernstine, Meyer, & Hayman, 1954). Or, certaines données suggèrent que la demi-vie du trichloroéthanol est quatre fois supérieure chez les nourrissons, comparativement à ce qui est observé chez les adultes (8-10 heures), et même chez les jeunes enfants (Mayers, Hindmarsh, Sankaran, Gorecki, & Kasian, 1991). Ces disparités pourraient être expliquées par l'immaturation du métabolisme hépatique (United States Environmental Protection Agency, 2000c).

2.4.2.2. Effets sur la reproduction et le développement du fœtus

Des retards de développement ont été observés chez des rats suite à l'ingestion maternelle de chloroacétaldéhyde pendant la grossesse (55 mg/kg-jour) (International Agency for Research on Cancer, 1991b). Des retards de croissance ont également été observés chez des rats exposés au dichloroacétaldéhyde par inhalation (5 g/m³) (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2012). Plusieurs études se sont intéressées aux effets potentiels de l'HC sur le développement foetal du rat, et une association entre ce composé et des problèmes reproductifs a été rapportée. Par exemple, des anomalies spermatiques ont été observées suite à l'ingestion (188 mg/kg) d'une dose élevée d'hydrate de chloral (Borzelleca & Carchman, 1982; Klinefelter et al., 1995). Dans une étude visant à évaluer la toxicité de l'HC chez les rats de Sprague-Dawley, Saillenfait et al. (1995) ont rapporté des modifications développementales à des concentrations supérieures ou égales à 165 mg/L [réduction de la longueur cranio-caudale et du contenu génétique des embryons et malforma-

tions touchant principalement le cerveau, l'œil, et l'oreille (concentrations respectives de 165; 248; et 331 mg/L)].

2.4.2.3. Génomotoxicité

De l'aneuploïdie et des effets mutagènes ont été observés dans des cellules et bactéries exposées au chloroacétaldéhyde ($> 1,2$ mg/L) (Crebelli, Conti, Conti, & Carere, 1990; Jacobsen, Perkins, Callahan, Sambamurti, & Humayun, 1989; Perrard, 1985). Les résultats d'études de laboratoire suggèrent aussi que l'HC a une activité génotoxique modérée. Des micronoyaux et de l'aneuploïdie ont été observés dans des cellules de hamsters chinois exposés à l'HC (0,04 à 0,1 mg/L) (Bonatti, Cavalieri, Viaggi, & Abbondandolo, 1992; Furnus, Ulrich, Terreros, & Dulout, 1990). Des ruptures au niveau des brins d'ADN hépatique des souris mâles B6C3F1 et des rats Sprague-Dawley ont également été rapportées suite à l'ingestion d'une dose élevée d'hydrate de chloral (≥ 298 mg/kg) (Nelson & Bull, 1988). Des effets sur l'expression génétique ont été constatés chez le rat, où l'injection intra-testiculaire d'HC (≥ 75 mg/kg) peut mener à une inhibition de la synthèse d'ADN au niveau du testicule (Borzelleca & Carchman, 1982). Des résultats similaires ont été obtenus dans des cellules humaines en culture (*in vitro*), où un échange de chromatides-sœurs a été mis en évidence chez des lymphocytes humains exposés à une concentration d'HC de 54 mg/L, suite à laquelle furent observés des micronoyaux, de l'aneuploïdie, une activité c-mitotique, ainsi que de la polyploïdie (Gu et al., 1981).

2.4.3. Les haloacétonitriles

Les HAN sont une classe de SPD émergents qui ont fait l'objet de plusieurs études, suite à la reconnaissance de leurs propriétés génotoxiques et cancérigènes sur des cellules animales et humaines (Bull et al., 1985; Daniel et al., 1986). Le dichloroacétonitrile (DCAN) est le plus commun des HAN, et il est régulièrement détecté dans l'eau potable (International Agency for Research on Cancer, 1991a). Néanmoins, peu d'études ont porté sur la toxicité reproductive potentielle des HAN. En revanche, des études ont permis d'établir que la toxicité des acétonitriles bromés est généralement supérieure à celle des acétonitriles chlorés – cette dernière augmentant en fonction du nombre d'atomes halogénés (Bull et al., 1985; E. L. Lin, Daniel, Herren-Freund, & Pereira, 1986; Muller-Pillet, Joyeux, Ambroise, & Hartemann, 2000). Les HAN se retrouvent dans l'eau potable

suite au processus de chloration de l'eau. À l'exception du dibromoacétonitrile, les HAN ne se retrouvent dans l'air que sous forme de vapeur (Lyman W. J. et al., 1990). La valeur de la constante de la loi d'Henry (K_p) des HAN d'intérêt émergent porte à croire que ces composés sont susceptibles à la volatilisation lorsqu'ils sont en milieu aqueux (Lyman W. J. et al., 1990; Weaver et al., 2009). Le **Tableau 4** regroupe les caractéristiques physico-chimiques des HAN visés par cette étude.

Tableau 4 – Caractéristiques physico-chimiques d’haloacétonitriles d’intérêt émergent

Caractéristiques	Haloacétonitriles*			
	TCAN	DCAN	BCAN	DBAN
CAS #	545-06-2	3018-12-0	83463-62-1	3252-43-5
Formule chimique	C2-Cl3-N	C2-H-Cl2-N	C2-H-Br-Cl-N	C2-H-Br2-N
Masse molaire (g/mol)	144,39	109,94	154,41	198,84
Température d’ébullition (°C)	85,7	112,5	138-140	169 (de 68 à 24 mm Hg)
Température de fusion (°C)	-42	ND	ND	ND
Pression de vapeur (mm Hg à 25 °C)	74,1	2,82	0,913	0,301
Densité (g/cm ³ à 20 °C)	1,4403 (à 25 °C)	1,369	1,68	2,296
Constante de la Loi d’Henry (atm-cu m/mol à 25 °C)	1,34E-6	3,79E-6	1,24E-6	4,06E-7
Solubilité dans l’eau (mg/L)	Insoluble dans l’eau	3,35E4 (à 25 °C)	1,87E4 (à 25 °C)	9,6E3 (à 25 °C)

* Dichloroacétonitrile = DCAN; trichloroacétonitrile = TCAN; bromochloroacétonitrile = BCAN, dibromoacétonitrile = DBAN.

Adapté des bases de données virtuelles ChemSpider et Toxnet (ChemSpider (The Free Chemical Database), 2012; Toxnet (Toxicology Data Network)).

2.4.3.1. Cinétique et métabolisme

Lorsqu'ils sont administrés à des rongeurs, les HAN sont métabolisés en cyanure par le foie et excrétés dans l'urine sous forme de thiocyanate (E. L. Lin et al., 1986). Les différents HAN étudiés dans le cadre de cette étude n'entraînent pas tous la même production de thiocyanate (bromochloroacétonitrile > dichloroacétonitrile > dibromoacétonitrile > trichloroacétonitrile) (E. L. Lin et al., 1986). Des études animales menées chez les rongeurs ont montré que le chloroacétonitrile traverse rapidement la barrière placentaire et s'accumulent dans les tissus cérébraux du fœtus (Ahmed et al., 2005; Jacob, Abdel-Aziz, Shouman, & Ahmed, 1998).

2.4.3.2. Effets sur la reproduction et le développement du fœtus

Il a été suggéré qu'une exposition aux HAN pouvait être associée à des effets reproductifs et développementaux (Graves et al., 2001). En 1985, George et al. s'intéressaient déjà aux effets des HAN sur le développement des rats Long-Evans (E. L. George et al., 1985). Leurs résultats indiquent qu'à l'exception du BCAN, tous les HAN administrés pendant la période gestationnelle provoquaient une toxicité maternelle [réduction du gain de poids de la rate génitrice et réduction du gain pondéral du rejeton pendant les quatre premiers jours de vie postnatale (≥ 50 mg/kg-jour)]. Des études de Smith et al. ont permis de mettre en évidence une baisse de la fertilité et une augmentation des résorptions fœtales chez les rats gavés aux dichloroacétonitrile (15 mg/kg-jour) et au trichloroacétonitrile (1 mg/kg-jour) (M. K. Smith et al., 1987; M. K. Smith et al., 1989; M. K. Smith et al., 1988). Un effet embryotoxique a aussi été observé chez les rats exposés au trichloroacétonitrile (15 mg/kg-jour), et au bromochloroacétonitrile (25 mg/kg-jour) (Christ et al., 1995; Christ et al., 1996).

2.4.3.3. Génotoxicité

Des effets génotoxiques ont également été rapportés suite à une exposition aux HAN. En effet, des échanges de chromatides sœurs et des bris d'ADN ont été observés chez des cellules ovariennes de hamsters chinois suite à une exposition *in vitro* à plusieurs HAN (chloroacétonitrile : $\geq 4,0$ mg/L; dichloroacétonitrile : 2,3 mg/L; trichloroacétonitrile : $\geq 2,2$ mg/L; bromochloroacétonitrile : $\geq 0,6$ mg/L; dibromoacétonitrile : $\geq 0,03$ mg/L) (Bull et al., 1985; Daniel et al., 1986). La capacité des HAN à induire des ruptures au niveau de l'ADN monocaténaire des cellules HeLa S3 a été étu-

diée par Muller-Pillet et al. (Muller-Pillet et al., 2000). Tous les HAN faisant l'objet de la présente étude ont eu un effet génotoxique sur les cellules HeLa S3 servant à l'expérience, et une relation de dose-réponse a été observée pour chacun des composés. Les effets génotoxiques du dichloroacétonitrile, dibromoacétonitrile, et du trichloroacétonitrile ont été observés à partir de 0,1 mg/L, 0,02 mg/L, et 0,01 mg/L – respectivement.

2.5. Estimation de l'exposition aux sous-produits émergents de la désinfection au chlore

2.5.1. Variations spatio-temporelles de la concentration de sous-produits de la désinfection au chlore dans le réseau de distribution hydrique

Bon nombre d'études épidémiologiques portant sur l'effet des SPD ont été basées sur des données trimestrielles relatives au réseau de distribution pour estimer le niveau d'exposition des sujets (Legay et al., 2010). Or, procéder de la sorte ne permet pas de caractériser avec précision l'exposition de ces derniers. En effet, la formation des SPD dépend du niveau de leurs précurseurs présents dans l'eau, et des variations spatio-temporelles ont été observées chez certaines classes de composés (Legay et al., 2010; Rodriguez, Huard, & Serodes, 2004; Rodriguez, Serodes, & Levallois, 2004). Ces fluctuations réduisent la précision des estimations de concentrations en SPD dont le calcul est basé sur des données de réseau (plutôt qu'au domicile), ou sur de longs intervalles de temps. Ces variations spatio-temporelles varient entre les types de composés, ce qui complexifie l'estimation de leur concentration à un point donné. Les paragraphes suivants décriront ces variations plus en détail.

2.5.1.1. Variations temporelles de la concentration des sous-produits de la désinfection au chlore dans l'eau potable

La concentration des SPD varie dans le temps, et de nombreux paramètres peuvent agir sur leur formation (Legay, Rodriguez, Miranda-Moreno, Serodes, & Levallois, 2011). Ces variations dépendent des conditions de formation des composés, notamment des caractéristiques de l'eau brute (nature et quantité de la matière organique, niveau de bromure, température, pH) (Nieuwenhuijsen et al., 2009; Rodriguez, Serodes, et al., 2004). Or, ces éléments subissent des variations temporelles, qui à leur tour engendrent les fluctuations annuelles, saisonnières, et mensuelles, que l'on observe

au niveau de la concentration des SPD dans l'eau potable (Legay et al., 2011; Legay et al., 2010; Rodriguez, Huard, et al., 2004; Rodriguez & Serodes, 2001; Rodriguez, Vinette, Serodes, & Bouchard, 2003; Symanski et al., 2004). Ainsi, des variations de plus forte amplitude sont attendues dans les environnements sujets à d'importantes variations climatiques saisonnières, tel que la région de la ville de Québec. Une étude menée en 2004 par Rodriguez et al. (Rodriguez, Serodes, et al., 2004) et portant sur l'évolution spatio-temporelle des SPD réglementés (THM et AHA) présents dans les réseaux de distribution de la ville de Québec a pu mettre en évidence des variations saisonnières importantes. Par exemple, les THM atteignaient en moyenne des niveaux cinq fois plus élevés à l'automne et durant l'été (environ 50 µg/L pour le chloroforme) que pendant l'hiver (environ 10 µg/L pour le chloroforme). La concentration moyenne des AHA était en moyenne quatre fois plus élevée au printemps (environ 35 µg/L pour l'acide dichloroacétique) qu'à l'hiver (environ 8 µg/L pour l'acide dichloroacétique) (Rodriguez, Serodes, et al., 2004). Dans leur étude portant sur les réseaux de distribution d'eau potable de la région de la ville de Québec, Mercier et al. (2013) ont pu établir que les concentrations moyennes des TCAN et DCAN étaient significativement plus élevées en été, alors que celles du BCAN et du DBAN étaient plus élevées en hiver, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative (Mercier Shanks et al., 2013).

2.5.1.2. Variations spatiales de la concentration des sous-produits de la désinfection au chlore dans l'eau potable

Des variations spatiales au niveau de la concentration ont été observées entre les régions, les réseaux – et même à l'intérieur d'un même réseau (Legay et al., 2011; Rodriguez & Serodes, 2001; Rodriguez, Serodes, et al., 2004; Symanski et al., 2004). En général, les niveaux de concentration croissent au fur et à mesure que l'eau progresse dans les canalisations et que son temps de séjour dans celles-ci augmente (Symanski et al., 2004) – une observation que Rodriguez et al. (2004) ainsi que Mercier et al. (2013) ont pu reproduire dans le cas des THM et de HAN du réseau de distribution de la ville de Québec (Mercier Shanks et al., 2013; Rodriguez, Serodes, et al., 2004). La fluctuation de certains paramètres du réseau jouant un rôle clé dans la formation des SPD, tels que le taux de dégradation des SPD ou de leurs précurseurs, les caractéristiques de la désinfection (concentration en chlore, type de chloration utilisée, présence d'un poste de chloration marginale, etc.), peut ultimement mener à des variations spatiales importantes au niveau de leur concentration (Baytak, Sofuoglu, Inal, & Sofuoglu, 2008; Golfinopoulos & Nikolaou, 2005; Legay et al., 2011; Liang & Singer, 2003; Nieuwenhuijsen et al., 2009; Rodriguez, Serodes, et al., 2004).

2.5.2. Effet du traitement à domicile de l'eau potable sur l'exposition aux sous-produits de la désinfection au chlore

Plusieurs méthodes ayant pour but de purifier l'eau potable sont utilisées par les ménages canadiens. Par exemple, certaines personnes font reposer l'eau au réfrigérateur, alors que d'autres préfèrent la faire bouillir, ou utiliser un système de filtration. Or, certaines méthodes de traitement et de stockage de l'eau potable peuvent avoir un impact important sur sa concentration résiduelle des SPD dans l'eau potable (S. Levesque, Rodriguez, Serodes, Beaulieu, & Proulx, 2006; Weinberg, Pereira, Singer, & Savitz, 2006), et les études épidémiologiques doivent en tenir compte afin de bien caractériser l'exposition à ces composés. Les paragraphes suivants auront pour but d'expliquer l'effet de deux des méthodes de traitement les plus couramment utilisées sur la concentration en SPD, soit l'ébullition et la filtration de l'eau.

2.5.2.1. Estimation de l'effet de l'ébullition de l'eau potable sur la concentration en sous-produits de la désinfection au chlore

L'ébullition réduit considérablement la concentration en HAN, car cette famille de composés possède un certain potentiel de volatilité (Krasner & Wright, 2005; Raymer, Pellizzari, Childs, Briggs, & Shoemaker, 2000). En effet, Krasner et al. ont observé une réduction de 98 % de la concentration en dichloroacétonitrile après seulement une minute d'ébullition (Krasner & Wright, 2005). Pour ce qui est des HAD, une importante réduction de la concentration en hydrate de chloral (97 %) a été observée par les chercheurs après une minute d'ébullition (Krasner & Wright, 2005). À partir de deux minutes d'ébullition, les chercheurs ont observé une réduction de 85 à 95 % de la concentration en dichloroacétaldéhyde, et le tribromoacétaldéhyde atteignait des niveaux indétectables.

2.5.2.2. Estimation de l'effet des systèmes domestiques de filtration de l'eau potable sur la concentration en sous-produits de la désinfection au chlore

Une autre méthode de purification de l'eau fréquemment utilisée au Canada est la filtration au point d'utilisation (au robinet). Bien qu'aucune technique ne soit actuellement certifiée pour l'élimination d'hydrate de chloral (Santé Canada, 2008), des études menées en usines de traitement démontrent que le charbon actif peut considérablement réduire la concentration en HAN (Dixon & Lee, 1991; Hartman & et al., 1991; Lykins, Goodrich, Koffskey, & Griese, 1991). Par exemple, Lykins et al.

ont observé une baisse de la concentration des HAN de 95 % (concentration initiale de 3,1 $\mu\text{g/L}$), et l'élimination complète des HAD (concentration initiale de 4,5 $\mu\text{g/L}$) (Lykins et al., 1991). Des études menées par Santé Canada ont permis d'établir que l'utilisation de filtres domestiques permettait de réduire la concentration en hydrate de chloral, mais que leur efficacité dépendait de la marque et de l'âge des filtres (nouveaux filtres, baisse de 28 à > 99 %) » (Benoit, LeBel, & Jay, 2000; G. L. LeBel & Benoit, 2000; G.L. LeBel, Jay, & Benoit, 2002; Santé Canada, 2008).

2.5.3. Estimation de l'exposition aux sous-produits de la désinfection au chlore par voies multiples

Plusieurs études ont permis de démontrer l'importance de l'absorption cutanée et de l'inhalation de certains composés organiques volatils lors des bains et douches (Brown et al., 1984; Y. M. Kim, Harrad, & Harrison, 2002; Weisel & Jo, 1996). La natation pourrait également contribuer à l'exposition totale aux SPD, des concentrations importantes en HAN et en HAD ayant été observées dans les piscines (Florentin, Hautemaniere, & Hartemann, 2011; Lee, Jun, Lee, Eom, & Zoh, 2010; Trabaris, Laskin, & Weisel, 2012a). Ainsi, l'exposition aux SPD dans l'eau potable n'est pas exclusivement réservée aux boissons – et les activités liées à l'eau (tels que les bains et les douches) peuvent représenter des sources d'exposition supplémentaires. D'ailleurs, des études ont montré que la dose absorbée par ces voies d'exposition pouvait être aussi importante, voire plus importante, que la dose absorbée par ingestion orale (Andelman, 1985; Jo et al., 1990; Krishnan & Carrier, 2008; Maxwell et al., 1991; Shatkin & Brown, 1991; Weisel & Jo, 1996). Ces voies secondaires d'exposition doivent donc être prises en compte dans le calcul de la dose totale d'exposition aux SPD. Ceci peut être fait par le biais de modèles pharmacocinétiques prédictifs basés sur la physiologie (PBPK) (Levallois et al., 2012). Toutefois, les SPD émergents auxquels s'intéresse cette étude n'ont pas fait l'objet d'études de pharmacocinétique humaine approfondies. De ce fait, des modèles pharmacocinétiques prédictifs basés sur la physiologie (PBPK) qui auraient permis de déterminer avec précision la dose absorbée par ces voies d'exposition secondaires ne sont pas disponibles. En revanche, une approche mise au point par Krishnan et Carrier (2008) permet le calcul d'une estimation de l'exposition sous forme de « litre-équivalent » (L-eq), une mesure reflétant l'ampleur de la dose de SPD absorbée par voie cutanée et par inhalation, en utilisant la même unité que pour la dose absorbée par ingestion orale (Krishnan & Carrier, 2008). En d'autres termes, cette approche permet d'estimer la dose équivalente ingérée qui correspond à l'apport en SPD suite à une exposition par inhalation ou par contact cutané, en l'absence de données ou d'études de dosimétrie humaine. Une étape a pour but d'évaluer qualitativement si l'exposition par inhalation ou par voie cutanée est

d'importance pour l'évaluation des risques présentés par un SPD (Krishnan & Carrier, 2008). Or, le Comité scientifique en matière de limites d'exposition professionnelle de l'Union européenne recommande que l'absorption cutanée soit considérée si elle contribue à au moins 10 % de l'absorption quotidienne attribuable à la voie d'exposition principale (Krishnan & Carrier, 2008; Scientific Committee Group on Occupational Exposure Limits, 1999). Pour sa part, l'EPA suggère que la voie dermique soit considérée lors d'une évaluation de risque si la dose cutanée dépasse 10 % de la dose ingérée quotidiennement par la voie d'exposition principale (Krishnan & Carrier, 2008; United States Environmental Protection Agency, 1998b). Cette étape a donc pour objectif de déterminer si le contact cutané ou l'inhalation contribue à au moins 10 % du volume d'eau moyen consommé quotidiennement par les femmes visées par l'étude. Une seconde étape permet d'estimer les L-eq spécifiques à chacun des SPD (Krishnan & Carrier, 2008). Ainsi, il nous est possible d'estimer la contribution spécifique de chaque voie à l'apport total, afin d'examiner simultanément plusieurs voies d'absorption. Les paragraphes suivants ont pour objectif d'expliquer plus en détail l'utilisation des L-eq, dans l'estimation de l'exposition totale aux SPD.

2.5.3.1. Estimation de la contribution de la baignade en piscine à l'exposition totale

L'inhalation constitue une voie d'exposition à certains SPDs volatils (B. Levesque et al., 1994; B. Levesque et al., 2000). Dans leur étude basée sur une population fictive de nageurs fréquentant une piscine pendant une durée mensuelle de 60 minutes, Trabaris et al. indiquent que la proportion de la dose absorbée par contact cutané pourrait varier de 30 à 230 % dans le cas des HAN, et de 19 à 250 % pour l'hydrate de chloral (Trabaris et al., 2012b). Il existe peu de données sur les concentrations des SPD émergents dans les piscines. Néanmoins, le Tableau 5 répertorie la valeur minimale, la valeur maximale ainsi que la concentration moyenne de certains SPD émergents en piscine intérieure, rapportées dans la littérature. On constate que ces concentrations varient substantiellement, ce qui les rend difficilement utilisables pour quantifier une exposition par la baignade en piscine.

Tableau 5 – Concentrations rapportées dans la littérature des sous-produits de la désinfection émergents, dans les piscines intérieures

Concentration des SPD dans l'eau des piscines intérieures ($\mu\text{g/L}$)															
DCAN			BCAN			TCAN			DBAN			CH			References
Mn.	Mx.	\bar{x}	Mn.	Mx.	\bar{x}	Mn.	Mx.	\bar{x}	Mn.	Mx.	\bar{x}	Mn.	Mx.	\bar{x}	
0,5	12,2	3,9		1,9	0,8				0,9	0,5		5,1	34,9	16,9	(Lee et al., 2010)
		24												265	(Baudisch, Pansch, Prösch, & Puchert, 1997)
0,13	148	13				0,01	11	1,7	0,01	24	2,3				(Stottmeister, 1998, 1999)
												110	380		(H. Kim et al., 2002)
												0,5	104		(Mannschott, Erdinger, & Sonntag, 1995)
6,7	18,2														(Puchert, 1994)
0,575	87,05														(Weaver et al., 2009)
1,6	120	31,9				0,5	0,6	0,6				96,5	430	172,7	(De Laet, Berne, Brunet, & Hue, 2009)

* \bar{x} = moyenne

2.5.4. Estimation des valeurs situées sous la limite de détection

Il n'est pas rare que les études en sciences environnementales et biomédicales aient à traiter des valeurs situées sous des limites de détection (LD). Or, une observation dont la valeur réelle est située sous la LD entraînera inévitablement l'obtention d'une valeur manquante lors des analyses. Plusieurs méthodes sont couramment utilisées pour traiter ce genre de valeurs manquantes, aussi appelées troncatures (Bullock & Ignacio J. S., 2006). Cependant, ces approches ne répondent pas toutes aux mêmes critères d'utilisation (Chen, Quandt, Grzywacz, & Arcury, 2011; Hewett & Ganser, 2007).

Développée par Hewett et Ganser (Hewett & Ganser, 2010), la substitution- β est une technique qui permet de calculer un facteur peu susceptible au biais à partir de l'ensemble des données non censurées. La substitution- β permet d'éviter l'attribution de valeurs arbitraires aux observations inférieures à la LD, préservant ainsi l'intégrité de l'échantillon et la puissance de l'étude. Elle permet l'obtention de résultats équivalents à ceux générés par la méthode du maximum de vraisemblance (Hewett & Ganser, 2010), en évitant les biais associés aux méthodes de substitution simple des valeurs sous la LD par 0, LD, LD/2 ou LD/ $\sqrt{2}$ (Barr et al., 2006; Chen et al., 2011; Jin & al., 2010). La substitution- β ne fait pas appel aux estimations de l'écart-type des valeurs non censurées, ce qui

la rend moins susceptible aux valeurs extrêmes que la méthode du maximum de vraisemblance (Hewett & Ganser, 2010). En effet, les estimations obtenues par cette approche sont considérées stables jusqu'à une censure atteignant 80 % (Helsel, 2005; Hewett & Ganser, 2007; Hewett & Ganser, 2010; Jin & al., 2010). Le Tableau 6 répertorie certaines des approches statistiques les plus communément utilisées pour le traitement des valeurs sous la LD, selon la proportion de données censurées.

Tableau 6 – Méthodes de traitement statistique à utiliser selon la proportion de valeurs situées sous la limite de détection

		Censure (%)											
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
Méthodes	Substitution par 0, ou LD, ou LD/2, ou méthode MLE (< 15 %)												
				Méthode du maximum de vraisemblance (15 – 50 %)									
								Méthode non-probabiliste des quantiles (50 – 90 %)					
		Substitution- β (≤ 80 %)											

Adapté d'un rapport de la *Environmental Protection Agency* (2006) et d'un article de Hewett et Ganser (2010) (*Environmental Protection Agency*, 2006; Hewett & Ganser, 2010).

Chapitre 3 – Objectifs et méthodologie

3.1 Hypothèses

- Il existe une association positive entre l'exposition aux HAD et HAN pendant le troisième trimestre de grossesse des femmes enceintes, et le RCIU.
- Cette association est plus importante avec des niveaux d'exposition plus élevés.
- La présence simultanée dans l'eau du robinet des HAD, des HAN, et des SPD faisant l'objet d'un suivi réglementaire (THM et AHA), et dont la toxicité est reconnue, pourrait mener à une interaction positive qui amplifierait leur action sur le RCIU.

3.2 Objectifs

Cette étude a pour objectif principal de vérifier si une exposition aux HAD et aux HAN dans l'eau potable pendant le troisième trimestre de grossesse est associée à une augmentation du risque de RCIU chez des femmes enceintes vivant dans la région de Québec. Pour ce faire, nous tenterons de réaliser les trois objectifs spécifiques suivants :

1. Estimer la dose d'exposition multiroute des participantes.
2. Estimer, à l'aide du rapport de cotes, la relation entre le RCIU et :
 - les concentrations de HAD et de HAN dans l'eau du robinet du domicile des participantes, lors du troisième trimestre de leur grossesse;
 - la dose de HAD et de HAN provenant de l'eau du robinet du domicile des participantes, lors du troisième trimestre de leur grossesse.
3. Évaluer si il y a une interaction statistique entre l'exposition aux HAD et aux HAN, avec celle aux autres SPD déjà étudiés (THM et AHA), au regard du risque de RCIU.

3.3 Méthodologie

Dans cette section, le devis d'étude sera présenté. La population cible sera décrite, et les critères d'inclusion et d'exclusion des participantes seront définis. La collecte des données et les analyses seront finalement décrites.

3.3.1. Critères de sélection

Les femmes et les nouveau-nés participant à cette étude cas-témoins sont un sous-échantillon d'une étude cas-témoins populationnelle (n = 2 496) menée dans la région métropolitaine de Québec (Canada) en 2006-2007 (Levallois et al., 2012) portant sur les SPD faisant l'objet d'un suivi réglementaire et pour lequel les concentrations en SPD émergents avaient également été mesurées. Afin d'être admissibles à la présente étude, les mères (n = 1 430) devaient avoir accouché d'une grossesse simple entre le 1^{er} octobre 2006 et le 31 décembre 2007 (inclusivement) dans la région métropolitaine de Québec. Celles-ci devaient également avoir résidé dans les municipalités desservies par un des neuf réseaux de distribution alimentés par des eaux de surface. Afin d'être incluses dans notre échantillon, les participantes devaient être âgées d'au moins 16 ans, avoir résidé dans un maximum de deux logements pendant la durée de leur grossesse, et ne pas avoir vécu ailleurs plus d'un mois au cours de leur grossesse. En outre, des échantillons d'eau analysés pour détecter la présence des HAD et des HAN devaient être disponibles pour une durée d'au moins un mois au cours du troisième trimestre de leur grossesse. Étant donné que les deux tiers de la croissance fœtale se déroulent au cours du troisième trimestre de la grossesse (Rosenberg, 2008), nous avons jugé qu'il était plus important d'estimer l'exposition pendant ce trimestre. Le taux de participation à l'étude originale dont nos données proviennent était supérieur à 90 % pour les cas et les témoins (Levallois et al., 2012).

3.3.2. Définition des cas et des témoins

Les cas de PPAG (n = 330) sont définis comme étant des nourrissons nés après 31 semaines de grossesse et ayant un poids à la naissance inférieur au 10^{ème} percentile de la courbe canadienne de poids pour l'âge gestationnel spécifique au sexe (Kramer et al., 2001). Les témoins (n = 1 100) sont définis comme étant des nourrissons nés après 31 semaines de grossesse, avec un poids de naissance supérieur ou égal au 10^{ème} percentile de la courbe de référence.

3.3.3. Collecte des données relatives aux nouveau-nés

Le poids à la naissance, le sexe, et l'âge gestationnel du nourrisson ont été obtenus au moyen des certificats de naissance, suite à l'approbation de la Commission d'accès à l'Information du Québec. Les témoins ont été choisis au hasard à partir de la base de données des naissances vivantes, et appariés en fonction de la semaine de la naissance. Le ratio des témoins aux cas était de 3,3. Une entrevue téléphonique assistée par ordinateur d'une durée d'environ 30 minutes a été réalisée deux mois après la naissance afin de recueillir des informations sur les habitudes individuelles relatives à la consommation d'eau potable, son utilisation, les activités liées à l'eau, ainsi que sur les facteurs de risque de RCIU au cours du troisième trimestre de la grossesse.

3.3.4. Collecte et analyse des échantillons d'eau

Des échantillons d'eau analysés pour les THM et les HAA ont été prélevés une fois par mois dans les réseaux d'eau potable desservant les résidences des participants, et les échantillons d'eau analysés pour les HAD et les HAN ont été prélevés tous les deux mois. Les campagnes d'échantillonnage ont concerné 26 sites des neuf réseaux de distribution, entre août 2006 et décembre 2007. Les échantillons de HAD et de HAN n'ont cependant pas pu être prélevés pour février 2007. Les prélèvements ont été effectués conformément aux procédures recommandées (Koudjonou & LeBel, 2006; G. L. LeBel & Benoit, 2000) après cinq minutes de rinçage, et ils ont été conservés à 4 ° C jusqu'à l'analyse. Les échantillons d'eau de 62 mL servant à l'analyse des THM, HAN et HAD, ont été placés dans des bouteilles contenant de l'acide ascorbique, utilisé comme agent de conservation. Le pH de ces échantillons a été ajusté à 4,5 sur place. Les échantillons d'eau destinés à l'analyse du AHA (32 mL) ont quant à eux été prélevés dans des bouteilles contenant 12,5 mg de thiosulfate de sodium, utilisé comme agent de conservation.

Les analyses pour sept HAD (dichloroacétaldéhyde, chloral hydrate, bromochloroacétaldéhyde, dibromoacétaldéhyde, bromodichloroacétaldéhyde, chlorodibromoacétaldéhyde, tribromoacétaldéhyde) et quatre HAN (dichloroacétonitrile, bromochloroacétonitrile, dibromoacétonitrile, trichloroacétonitrile) ont été réalisées dans un laboratoire de Santé Canada à Ottawa¹. Les analyses pour les quatre THM (chloroforme, bromodichlorométhane, dibromochlorométhane, bromoforme) et les

¹ Bureau de la science de la santé environnementale et de la recherche, Centre d'hygiène du milieu, 50 Colombine Drive, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario

cinq AHA (acide monochloracétique, dichloroacétique, trichloroacétique, dibromoacétique, et monobromoacétique) ont été réalisées dans un laboratoire de l'Université Laval selon la méthode EPA 524.2 (United States Environmental Protection Agency, 1995b) et la méthode EPA 552.2 (United States Environmental Protection Agency, 1995a), respectivement. L'extraction liquide-liquide de ces SPD a été réalisée à l'aide du solvant méthyl-*t-t*-butyl éther- contenant des étalons internes. Un chromatographe en phase gazeuse Varian 3800 équipé d'un détecteur à capture d'électrons a été utilisé pour les analyses. Les échantillons de AHA ont été acidifiés à un pH de 0,5, et analysés à l'aide d'un spectromètre de masse à trappe ionique Varian GC équipé d'une colonne chromatographique DB-1701. Le Tableau 7 répertorie les limites de détection des HAD et des HAN faisant l'objet de cette étude.

Tableau 7 – Limite de détection des haloacétaldéhydes et des haloacétonitriles

Classes	Composés étudiés	LD ($\mu\text{g/L}$)
Haloacétaldéhydes	Dichloroacétaldéhyde	0,07
	Chloral Hydrate	0,06
	Bromochloroacétaldéhyde	0,05
	Dibromoacétaldéhyde	0,05
	Bromodichloroacétaldéhyde	0,04
	Chlorodibromoacétaldéhyde	0,06
	Tribromoacétaldéhyde	0,10
Haloacétonitriles	Trichloroacétonitrile	0,04
	Dichloroacétonitrile	0,05
	Bromochloroacétonitrile	0,06
	Dibromoacétonitrile	0,05

N.B. – Des nitrosamines ont été détectées dans les réseaux hydriques étudiés. Ces SPD ont été associés à des troubles de la reproduction chez les rongeurs (Anderson, Giner-Sorolla, & Ebeling, 1978; Hard & Butler, 1970; International Agency for Research on Cancer, 1978; Nishie, 1983). Cependant, les concentrations mesurées lors de nos prélèvements étaient beaucoup trop faibles pour permettre leur inclusion dans cette étude.

3.3.5. Estimation de la concentration des sous-produits de la désinfection au chlore, à la résidence de chaque participante

Étant donné qu'il n'était pas possible de mesurer directement la concentration des SPD aux robinets de chaque résidence, comme dans l'étude initiale, un modèle spatio-temporel a été utilisé afin

d'estimer les concentrations à la résidence de chaque participante, à partir des données recueillies lors des campagnes d'échantillonnage (Levallois et al., 2012). En bref, chaque système a été divisé en sous-systèmes basés sur les caractéristiques de l'infrastructure d'approvisionnement en eau potable. Les sites d'échantillonnage étaient localisés dans le sous-système situé le plus près de la résidence de la participante. La concentration au robinet a été estimée à partir de la concentration moyenne des échantillons pondérés par des facteurs tenant compte de la localisation géographique des points d'échantillonnages les plus proches, et de la période d'échantillonnage. Dans le cas où le sous-système de la résidence n'avait pas de site d'échantillonnage pour les HAD et les HAN pour la période considérée, nous avons utilisé les données du sous-système situé dans le même réseau pour lequel les concentrations de THM et de AHA présentaient une similitude avec les concentrations mesurées dans le sous-système de la résidence. La fenêtre temporelle considérée pour chaque date d'échantillonnage était de ± 15 jours à compter de la date de prélèvement pour les systèmes ayant une fréquence mensuelle de prélèvement, et de ± 30 jours pour les systèmes ayant une fréquence d'échantillonnage bimestrielle.

3.3.6. Estimation des valeurs situées sous la limite de détection

Lorsqu'il a été possible de le faire, les concentrations des SPD inférieures à la LD ont été modélisées pour chacun des réseaux à l'aide d'une β -substitution (Hewett & Ganser, 2010). Cette approche a été utilisée pour les composés individuels pour lesquels au moins 20 % des échantillons du réseau montraient des concentrations supérieures à la LD respective. La valeur nulle (0) a été attribuée aux valeurs situées sous la LD, dans les réseaux qui n'atteignaient pas ce seuil de 20 % (pour plus de détails, voir Chapitre 2, Tableau 6). Ce scénario s'est présenté dans chacun des neuf réseaux de distribution hydriques pour trois des composés (dibromoacétaldéhyde, tribromoacétaldéhyde et trichloroacétonitrile). Ces derniers n'ont pas pu être inclus dans les analyses statistiques en raison du nombre trop important de données manquantes.

3.3.7. Estimation de la contribution de la douche à l'exposition totale

Selon Krishnan et Carrier (2008), l'exposition percutanée à un composé chimique dans la douche peut être envisagée si le coefficient de perméabilité cutanée (K_p) de ce composé est supérieur à 0,024 cm/h, car l'absorption percutanée serait supérieure à 10 % de la dose ingérée quotidiennement (Krishnan & Carrier, 2008; Scientific Committee Group on Occupational Exposure Limits, 1999;

United States Environmental Protection Agency, 1998b). Le K_p est lié au calcul des L-eq selon l'équation suivante :

$$\text{L-eq - exposition cutanée} = K_p \times t \times F_{\text{abs}} \times A \times C_f$$

$$\begin{aligned} \text{L-eq - exposition cutanée} &= K_p \text{ cm/h} \times 0,5 \text{ h} \times 0,7 \times 18\,000 \text{ cm}^2 \times 0,001 \text{ L/cm}^3 \\ &= K_p \text{ cm/h} \times 6,3 \text{ L-h/cm} = \text{L-eq/jour} \end{aligned}$$

Où :

- K_p est le coefficient de perméabilité cutanée;
- t est la durée quotidienne de la douche (0,5 h ou 30 min);
- F_{abs} est la fraction de la dose absorbée, estimée à 0,7 pour les substances volatiles (Krishnan, 2003a, 2003b);
- A est la surface cutanée exposée, estimée à 18 000 cm² pour les adultes;
- C_f est le facteur de conversion des cm³ en litres; et
- C_{eau} est la concentration de l'eau au robinet.

Suite à leur étude portant sur l'absorption cutanée de l'hydrate de chloral et des HAN, Trabaris et al. ont obtenu des K_p allant de 0,040 à 0,048 cm/h pour plusieurs HAN (chloroacétonitrile, dichloroacétonitrile, bromochloroacétonitrile, dibromoacétonitrile), et une valeur de 0,0017 cm/h pour l'hydrate de chloral (Trabaris, Laskin, & Weisel, 2012b). Ces valeurs indiquent que la contribution de l'absorption cutanée pendant la douche représente au moins 10 % de l'apport attribuable à l'ingestion orale pour la plupart des HAN étudiés, alors que celle-ci semble négligeable dans le cas de l'hydrate de chloral. Étant donné que l'hydrate de chloral est le HAD le plus prévalent de notre étude, il n'est pas nécessaire de considérer cette voie d'exposition pour cette classe de SPD. En revanche, celle-ci doit être incluse dans le calcul de l'exposition multiroute aux HAN.

De manière similaire, l'exposition par inhalation lors de la douche devrait être envisagée si le ratio air-eau ($F_{\text{air-eau}}$) de la concentration du composé est supérieur à 0,00063, car la dose absorbée par inhalation pourrait être supérieure à 10 % de la dose ingérée quotidiennement (Krishnan & Carrier, 2008). Nous nous sommes appuyés sur l'article de Krishnan et Carrier (Krishnan & Carrier, 2008) pour estimer le $F_{\text{air-eau}}$, afin de déterminer si nos analyses devraient tenir compte de l'exposition par inhalation pendant les douches. Une durée de 30 minutes par jour a été choisie pour caractériser cette voie d'exposition :

$$\begin{aligned}
L\text{-eq - inhalation} &= F_{\text{air-eau}} \times Q_{\text{alv}} \times t \times F_{\text{abs}} \\
&= F_{\text{air-eau}} \times 675 \text{ L/h} \times 0,5 \text{ h} \times 0,7 \\
&= F_{\text{air-eau}} \times 236,25 \text{ L} = L\text{-eq/jour}
\end{aligned}$$

Où :

- $F_{\text{air-eau}}$ est le ratio entre l'air et l'eau de la concentration du composé;
- $F_{\text{air-eau}} = (0,61 \times K_{\text{aw}}) / (1 + (80,25 \times K_{\text{aw}}))$
- K_{aw} est la constante de la loi d'Henry (sans unité). Les valeurs utilisées ont été obtenues dans les bases de données électroniques publiques Toxnet et ChemSpider, ainsi que dans un rapport de l'EPA (ChemSpider (The Free Chemical Database), 2012; Environmental Protection Agency (EPA), 2008; Toxnet (Toxicology Data Network)).
- Q_{alv} est la ventilation alvéolaire chez l'adulte estimée à 675 L/h;
- t est la durée quotidienne de la douche (0,5 h ou 30 min); et
- F_{abs} est la fraction de la dose absorbée, estimée à 0,7 pour les substances volatiles.

Les valeurs de la $F_{\text{air-eau}}$ obtenues pour nos composés étaient presque toutes inférieures à 0,00063, ce qui indique que la contribution de l'inhalation pendant la douche représente moins de 10 % de l'apport attribuable à l'ingestion orale pour la plupart des classes de composés étudiés. L'exposition par inhalation lors des douches est donc peu probable pour les HAN et les HAD, et celle-ci n'est donc pas considérée dans nos analyses.

3.3.8. Estimation de la dose moyenne de sous-produits de la désinfection au chlore absorbée quotidiennement

L'indice représentant la dose quotidienne moyenne totale de HAD et de HAN absorbée pour une journée typique a tenu compte de l'impact du traitement de l'eau sur leur concentration respective dans l'eau bue par chaque participante, ainsi que de la contribution des bains et douches à l'exposition totale. Les doses moyennes de HAN et HAD absorbées quotidiennement (exprimées en $\mu\text{g/jour}$) pendant le dernier trimestre de la grossesse par chaque participante ont été calculées à partir du volume moyen d'eau du robinet ingéré chaque jour pendant ce trimestre, des concentrations en SPD estimées au robinet pour la période, des méthodes de traitement de l'eau utilisées par la participante (ex.: système de filtration), ainsi que de ses habitudes relatives à l'utilisation de l'eau (ex.: douches et bains). Des détails sur la méthodologie utilisée pour le calcul de la dose quotidienne

sont présentés au Chapitre 4, point A. En bref, les doses estimées pour chacune des voies d'absorption ont été additionnées pour obtenir la dose quotidienne moyenne totale.

La dose quotidienne moyenne absorbée par ingestion correspond à la somme de la dose découlant de boissons consommées chaque jour et en considérant une absorption totale – soit le produit du volume d'eau moyen ingéré quotidiennement, multiplié par la concentration du composé dans l'eau du robinet; cette dernière étant ajustée en tenant compte de la préparation de la boisson (ex. : ébullition) et du procédé de traitement de l'eau utilisé à la maison (ex. : recours à un système de filtration). L'exposition aux HAD par l'entremise de boissons à base d'eau bouillie n'a pas été incluse (voir : 1.6.2.2. – Estimation de l'effet des systèmes domestiques de filtration de l'eau potable sur la concentration en sous-produits de la désinfection au chlore), et un taux d'élimination de 30 % a été appliqué à ces composés pour les boissons préparée avec de l'eau filtrée (Dixon & Lee, 1991; Hartman & et al., 1991; Krasner & Wright, 2005; Lykins et al., 1991; Santé Canada, 2008). De même, l'exposition aux HAN par l'entremise de boissons préparées avec de l'eau bouillie ou filtrée n'a pas été considérée dans les analyses, car ces méthodes de traitement peuvent éliminer la majeure partie de ces composés (Dixon & Lee, 1991; Hartman & et al., 1991; Krasner & Wright, 2005; Lykins et al., 1991; Santé Canada, 2008). Ainsi, les facteurs de correction pour les HAD et HAN étaient respectivement: eau embouteillée, 0 pour les deux classes de composés; ébullition de l'eau, 0 pour les deux classes de composés; système de filtration au point d'utilisation, 0,70 pour les HAD et 0 pour les HAN. La concentration en SPD dans l'eau embouteillée a été considérée comme étant nulle dans nos analyses, car elle ne contribue pas à l'exposition.

Nos analyses n'ont pas tenu compte de la dose absorbée par inhalation lors des bains et douches, car nous avons estimé que cette voie d'exposition était négligeable à l'aide de la méthode des L-eq proposée par Krishnan et Carrier (2008) (Krishnan & Carrier, 2008) (pour plus de détails, voir Chapitre 4, point A.1.). Selon la même approche, nous avons estimé que la dose absorbée par voie cutanée était également insignifiante pour l'ensemble des HAD. En revanche, la voie cutanée a été jugée pertinente pour l'évaluation de l'exposition aux HAN, et la dose absorbée quotidiennement dans les bains et douches par l'entremise de cette voie d'exposition a été estimée à l'aide de la méthodologie L-eq. En bref, la durée moyenne quotidienne des bains et des douches a été multipliée par la concentration des HAN présents dans l'eau; cette dernière étant ajustée en fonction du coefficient de perméabilité de la peau, de la fraction de la dose absorbée et de la surface de la peau expo-

sée. Les doses journalières pour les THM et les AHA ont été estimées à l'aide de modèles PBPK (Haddad, Tardif, & Tardif, 2006), et elles ont été publiées précédemment (Levallois et al., 2012).

3.4 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute Inc., 2008). Les doses moyennes absorbées quotidiennement et les concentrations en HAD et HAN ont été catégorisées en quartiles, et les associations avec le RCIU ont été mesurées entre le quatrième quartile d'exposition, et les trois premiers. Ce choix est basé sur les faibles niveaux d'exposition de nos participantes. La concentration des THM et les AHA a quant à elle été dichotomisée selon le niveau spécifique recommandé pour chaque composé (80 µg/L et 60 µg/L, pour les THM et les AHA, respectivement) (Gouvernement du Québec, 2012; United States Environmental Protection Agency, 1998a), et combinée en une seule variable (THM et/ou AHA > niveau spécifique recommandé, versus THM et/ou AHA ≤ niveau spécifique recommandé). Les mesures d'association (OR) et leurs intervalles de confiance ont été obtenus grâce à une régression logistique conditionnelle multivariée, avec appariement des cas et des témoins selon la semaine de naissance. L'interaction statistique entre les composés émergents et les composés faisant l'objet d'un suivi réglementaire a également été analysée par famille (HAD et HAN) et par composé le plus prévalent (hydrate de chloral et DCAN, respectivement). L'interaction entre les composés bromés formant chacune des deux familles de composés émergents et les composés faisant l'objet d'un suivi réglementaire n'a pas été analysée en raison de leur faible prévalence.

Chapitre 4 – Résultats

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude sont présentés dans l'article faisant l'objet de ce chapitre, intitulé « *Women Exposure During Pregnancy to Haloacetaldehydes and haloacetonitriles in drinking-water and small-for-gestational-age neonate* ». Celui-ci a été accepté pour publication par la revue *Environmental Research*.

Auteurs:

Samuel Ileka-Priouzeau^{a,b}; Céline Campagna^c; Christelle Legay^d; Raywat Deonandan^e; Manuel J. Rodriguez^d; Patrick Levallois^{a,b,c}

^a Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval, 1 050 avenue de la Médecine, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6

^b Axe santé des populations et pratiques optimales en santé, Centre de recherche du CHU de Québec, 2705 Boulevard Laurier, Québec (Québec), Canada, G1V 2L9

^c Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec, 945 avenue Wolfe, Québec (Québec), Canada, G1V 5B3

^d Chaire de recherche en eau potable, École supérieure d'aménagement du territoire et de développement régional, Université Laval, Pavillon Félix-Antoine-Savard, 2325 rue des Bibliothèques, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6

^e Interdisciplinary School of Public Health, University of Ottawa, Thompson Hall, 25 University Private, Ottawa (Ontario), Canada, K1N 6X1

Conflits d'intérêt:

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

4.1 Résumé

Objectif : Cette étude a pour but de vérifier si une exposition maternelle aux haloacétaldéhydes et aux haloacétonitriles dans l'eau potable est associée au risque de petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG) à la naissance. L'interaction entre l'exposition à ces sous-produits et les composés faisant déjà l'objet d'un suivi réglementaire (trihalométhanés et acides haloacétiques) y est également évaluée.

Méthode : L'exposition multiroute a été estimée à l'aide d'une stratégie tenant compte des fluctuations spatio-temporelles de la concentration des SPD. Le quatrième quartile d'exposition a été comparé aux trois premiers quartiles combinés. Les rapports de cote ont été obtenus à l'aide d'une régression logistique conditionnelle avec appariement sur la semaine de naissance, en contrôlant l'effet des facteurs de confusion potentiels.

Résultats : Ni la concentration totale, ni la dose quotidienne absorbée d'haloacétaldéhydes ou d'haloacétonitriles n'étaient associées au PPAG à la naissance. Cependant, une interaction négative a été observée entre la concentration d'hydrate de chloral et les composés faisant l'objet d'un suivi réglementaire ($P = 0.006$) sur le PPAG. Une faible association non statistiquement significative a été trouvée entre la dose de HAD bromés et le PPAG.

Conclusion : Dans cette population, l'exposition à de faibles concentrations de HAD et de HAN dans l'eau potable au cours du troisième trimestre de la grossesse n'était pas associée au PPAG chez les nouveaux-nés.

4.2 Abstract

Background: Past studies have examined the effects of maternal exposure to water chlorination disinfection by-products (DBPs), such as trihalomethanes (THMs) and haloacetic acids (HAAs) during pregnancy. However, no human-based study has yet evaluated the effect of emerging DBPs, such as haloacetaldehydes (HAs) and haloacetonitriles (HANs) on small-for-gestational-age (SGA) status in newborns.

Objective: This study aims to assess the association between maternal multiroute exposure to HAs and HANs during the third trimester of pregnancy and SGA status at birth, among neonates delivered by women residing in the Quebec City area (Province of Quebec, Canada). We also evaluated the interaction between exposure to these emerging unregulated by-products and regulated DBPs also found in drinking water (THMs and HAAs), for which a positive association with adverse reproductive outcomes has been suggested in previous studies.

Methods: We conducted a population-based case-control study in the Quebec City area. SGA newborns ($n = 330$) were compared to 1,100 controls, with matching based on calendar week of birth. HA and HAN concentrations in drinking water at participant's tap were estimated using spatio-temporal strategy based on bimonthly measurements carried out at several locations in the participant's distribution system. A computer-assisted telephone interview was completed to collect information on individual habits of water consumption and water related activities in order to determine individual multiroute exposure. This enabled us to estimate the dose of HAs and HANs absorbed daily by each participant. Associations between total HA, HAN concentrations in drinking water and SGA were analyzed. Associations between the daily-absorbed doses of these emerging DBPs and SGA were also analyzed. Odds ratios (ORs) comparing the 4th quartile of exposure to the reference group (the first three quartiles) were obtained by means of conditional logistic regression, and controlling for potential confounders.

Results: Globally, no evidence of increased risk of SGA was found with total HA and HAN concentrations in tap water when participants in the 4th quartile of exposure were compared to the first three quartiles (OR = 1.0; 95% CI [0.7 – 1.5] and OR = 0.8; 95% CI [0.6 – 1.2], respectively). Simi-

larly, no association was found with the daily-absorbed doses of total HAs or HANs (OR = 0.9; 95% CI [0.6 – 1.3] and OR = 1.1; 95% CI [0.7 – 1.6], respectively). However, a small non statistically significant association was found between the dose of brominated HA and SGA (OR = 1.4; 95% CI [0.9 – 2.1]). Also, in spite of the lack of interaction between other DBP classes, an unexpected negative interaction was observed between concentration of chloral hydrate (CH) (which represents the main HA species), and regulated DBPs ($P = 0.006$).

Conclusion: In this population, exposure to low levels of HAs and HANs during the third trimester of pregnancy through drinking water was not associated to SGA status in newborns. Nonetheless, more research is needed to clarify possible effect of brominated compounds and interaction between different DBPs.

Descriptive keywords: (5)

Non-regulated chlorination by-products; drinking water; pregnancy outcome; intra-uterine growth retardation; small for gestational age

Funding sources

This research project was supported by The Canadian Water Network and the Canadian Institutes of Health Research. Samuel Ileka-Priouzeau also received a scholarship from the *Institut Hydro-Québec en environnement, développement et société (IHQEDS)* of Université Laval. The sponsors were not involved in the study design and preparation of the article.

Research ethics committee approval

This study was carried out in accordance with *The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans*, and was approved by the research ethic committee of the *Centre hospitalier universitaire de Québec - Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)* on September 22nd 2010 (CS10-04-008-21).

4.3 Article intitulé : « *Women exposure during pregnancy to haloacetaldehydes and haloacetonitriles in drinking-water, and small-for-gestational-age neonate* »

Introduction

Most drinking water treatment plants use chlorine to disinfect water and prevent the spread of waterborne pathogens [1]. Unfortunately, chlorine's interaction with organic matter present in water can trigger the formation of chlorination by-products. Over 600 disinfection by-products (DBPs) have been identified in drinking water [2] and this number continues to grow. These DBPs are commonly found in complex mixtures that can lead to interactions among compounds [3].

Research has shown that many DBPs may have adverse effects on human health [4-10]. Studies suggested a positive association between the most common compounds in chlorinated drinking water [trihalomethanes (THMs) and haloacetic acids (HAAs)], and some measures of growth retardation [such as intra-uterine growth retardation (IUGR) and small-for-gestational-age (SGA)] [5, 6, 10, 11]. Such effects are paramount, as growth retardation is an important precursor of childhood morbidity and stillbirth [12-14], and has also been linked to several diseases occurring during adulthood, such as type 2 diabetes and coronary heart diseases [15].

Although THMs and HAAs are currently subjected to regulations in Canada, the reproductive toxicity in humans of emerging DBPs has been the focus of few epidemiological studies. However, toxicological studies with rodents have led to the observation of reproductive and developmental effects after exposure to such emergent DBPs. For instance, chloral hydrate (CH), a HA species commonly used as a neonatal sedative, has been shown to cause a decrease in growth and differentiation, as well as increases in the incidence of morphological abnormalities in rat embryo in vitro cultures [16-18]. HANs are also known to cause in utero toxicity, with severity proportional to the increasing halogen substitution [19]. In rats, trichloroacetonitrile (TCAN) and dichloroacetonitrile (DCAN) caused a decrease in fertility, increased early implantation failure, and reduced pup birth weight and perinatal survival [20]. Therefore, there is a biological rationale to study the effects of intrauterine exposure to HAs and HANs [5].

Measuring the population exposure to DBPs in drinking water has always been a challenge. In fact, DBPs are generally known for their spatio-temporal variability in drinking water distribution systems [21-24]. Most studies investigating DBP potential reproductive outcomes have relied on quarterly data measured at a few sampling sites, but those data do not allow taking into account short-term temporal and spatial fluctuations of DBP concentrations at the subject's residence [21, 24]. Furthermore, individual exposure to DBPs is influenced by the type of water manipulation used at home (water filter pitchers, boiling, etc.). Water use behaviour, such as showering and bathing can also contribute to exposure to some DBPs through inhalation and dermal absorption [25, 26]. Thus, it has been recommended that these exposure routes be taken into account when evaluating total exposure to DBPs [5, 6, 10, 21, 27, 28].

The objective of this study was to evaluate the association between maternal multiroute exposure to HAs and HANs during pregnancy, and SGA. The third trimester of pregnancy was chosen as the exposure period for this study because most of fetal growth takes place at that time [29, 30]. Exposure of the study population to THMs and HAAs had been measured as part of another study [11], and these regulated DBPs have previously been associated with adverse reproductive outcomes [5, 6, 10]. Therefore, interactions between emerging and regulated DBPs were also evaluated.

Materials and Methods

Study Design and Population

Women and newborns participating to this population-based case-control study are a subsample of participants to a previous case-control study conducted in the metropolitan area of Quebec City (Province of Quebec, Canada) in 2006-2008 [11]. The study area included nine distribution systems supplied by surface water sources: two lakes and four rivers. The same river supplied four of the systems, but the location of the raw water intake and the water treatment plant were different for each system. The nine systems differed in the water treatment processes and distribution characteristics (system size, hydraulic conditions, pipe characteristics, presence of re-chlorination stations or tanks), but all used sodium hypochlorite or gaseous chlorine for primary or secondary disinfection. Supplemental information on these systems is given in Legay et al. (2010) [31]. Recruitment method and eligibility criteria have been described in details previously (Levallois et al., 2012). For this new study, participating mothers were selected among cases and controls if they had given birth to

singletons between October 1st 2006 and December 31st 2007 (inclusively), and had resided in municipalities served by one of the nine distribution systems under study. Furthermore, water samples analyzed for HAs and HANs had to be available for at least 1 month during the third trimester of their pregnancy.

Definition of cases and controls

The study population includes all singleton infants born to women residing in the areas served by the selected facilities. SGA cases (n = 330) were neonates born after 31 weeks of pregnancy with a birth weight inferior to the 10th percentile of the Canadian reference curve of birth weight for specific gestational age and sex [32]. Controls (n = 1,100) were defined as children born after 31 weeks of pregnancy, with a birth weight equal or greater than the 10th percentile of the reference curve. Birth weight, sex and gestational age were obtained through medical birth certificates, after approval of the Commission d'accès à l'information du Québec (the Quebec office for access to information). Controls were randomly selected from the live birth database, with frequency matching based on the week of birth. The ratio of controls to case was 3.3. Participation rate for the total original sample was very high (over 90% for both cases and controls) [11].

Water Sampling and Analyses

Samples of emerging DBPs (HAs and HANs) were collected bimonthly between August 2006 and December 2007, in 34 sites. For technical reasons, HANs and HAs could not be measured during February 2007. HAs and HANs were analyzed by Health Canada (Environmental Health Science and Research Bureau). A detailed description of the methodology used for the analyses of these DBPs can be found elsewhere [33-36]. Seven HA species (dichloroacetaldehyde, CH, bromochloroacetaldehyde, dibromoacetaldehyde, bromodichloroacetaldehyde, chlorodibromoacetaldehyde, tribromoacetaldehyde) and four HAN species (TCAN, DCAN, bromochloroacetonitrile, dibromoacetonitrile) were analyzed.

As previously mentioned, the samples of regulated DBPs (THMs and HAAs) were collected and analyzed as part of a previous study [11]. In this study, THMs included four species (chloroform, bromodichloromethane, dibromochloromethane, bromoform) and HAAs included five species (monochloroacetic, dichloroacetic, trichloroacetic, dibromoacetic, and monobromoacetic acids).

The detection limit (DL) associated to each analyzed DBP species are listed in Table A.1. of the Supplementary Data.

Estimation of CBP concentrations in Tap Water

Since HA and HAN concentrations in drinking water were not directly measured at each participant's residence, a strategy using data collected during sampling campaigns and taking into account spatio-temporal variability of DBPs was used to estimate their concentration at each participant's residence. This strategy was already applied to estimate THM and HAA concentrations in tap water and it is described in Levallois et al. (2012). Briefly, each distribution system was divided into sub-systems based on the water supply infrastructures. For each participant, the closest sampling sites located in their residence's subsystem were selected. The estimation of DBP concentrations at their residence's tap was based on data from sampling campaigns associated to the selected sampling sites, weighted by specific factors accounting for the geographical location of each selected site, and the temporal exposure window around the sampling date (± 30 days for HAs and HANs, and ± 15 days in the case of THMs and HAAs). HAs and HANs were not measured in sub-systems for 14% of all participants (34 sampling sites were used for the present study versus 46 sampling sites for THMs and HAAs in Levallois et al., (2012)). For these participants, the estimation of HA and HAN concentrations at residence's tap was based on sampling sites located in a subsystem located in the same distribution system for which THM and HAA concentrations were comparable to the concentrations measured at the participant's subsystem (assuming similar water characteristics).

The concentrations of some HA and HAN species were found below the DL, which resulted in missing values. Data modeling using β -substitution was carried out to estimate these concentrations [37]. This approach was used for species detected in at least 20% of the distribution system's samples, whereas the null value (0) was assigned when the species were detected in less than 20% of distribution system's samples (see Table A.2. in Supplementary Data for details). Since this last scenario was observed in all distribution systems for dibromoacetaldehyde, tribromoacetaldehyde and TCAN, the effect of these three species on SGA could not be evaluated. However, only 3% of CH and 6% and DCAN (our most prevalent emerging DBPs) had to be modeled in one of the water-distribution systems under study, as their concentrations in other distribution systems were all above the LD.

Multiroute Exposure Assessment

The rationale and calculations used to estimate each participant's multiroute exposure are presented in the Supplementary Data A.1. and A.2., respectively. Briefly, a 30-minute computer-assisted telephone interview was scheduled with the participants 2 months after they had given birth in order to collect information on individual habits of water consumption and manipulation at home, water-use behavior, water-related activities, and risk factors for SGA. The daily doses of HANs and HAs (expressed in $\mu\text{g}/\text{day}$) absorbed by each woman during the last trimester of pregnancy were calculated using the daily consumption of tap-water, the estimated concentrations of DBPs at the tap, and the participant's water use habits (presence of a point-of-use filtration system at the house, shower frequency and duration, etc.). For each emerging DBP species, the doses attributed to each absorption pathway (ingestion, inhalation, dermal absorption) were summed to obtain the total daily-absorbed dose. In other words, the ingestion daily-absorbed dose of each HA and HAN species for each participating mother consisted of the sum of each beverage dose contribution on an average day:

$$\sum_{\text{beverage type}_i} [\text{volume ingested} \times \text{concentration in tap water} \\ \times \text{treatment correction factor}]$$

The water treatment correction factors used for HANs and HAs were, respectively: bottled water, 0 for both DBP classes; boiled water, 0 for both DBP classes; filtered water (point-of-use filtration system), 0 for HANs and 0.70 for HAs (details can be found in Supplementary Data A.1). The daily-ingested doses of individual DBP species were summed for each of both DBP classes, to obtain a daily total ingestion dose of HANs and HAs.

For HAs and HANs, the inhalation and dermal route of exposure were estimated using a liter equivalent (L-eq) multiroute methodology [38].

Inhalation was not included in the analyses since it was deemed unlikely for HAs and HANs, based on their low volatility properties and the low contribution of inhalation to total absorbed dose, (see supplemental data A.1 and Table A.3). Dermal absorption was considered significant for HANs, but not for HAs. Dermal absorption was based on total daily showers and baths durations, DBP concen-

trations in tap water, skin's permeability coefficient, fraction of the absorbed dose, and the exposed skin surface.

For THMs, the daily-dose absorbed by multiroute exposure was previously estimated by Levallois et al., 2012 [11] by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling. The daily-absorbed dose of HAAs only includes ingestion due to the low volatility of this class of compounds, and was also estimated in Levallois et al., 2012.

Statistical Analyses

All statistical analyses were performed using SAS 9.2 software [39]. The concentrations in tap water and absorbed doses for HANs and HAs were categorized by quartiles based on the control group exposure, and associations with SGA were determined by comparing the fourth quartile (the exposed category) with the first three quartiles of exposure (the reference category). This choice was made because exposure levels were very low, and several contaminants had values below their respective LD. Compounds were grouped according to their class for analyses (total HAs, and total HANs), and additional analyses were performed for brominated compounds (brominated HAs, and brominated HANs), as well as for the most prevalent chemical in each group (CH for HAs, and DCAN for HANs). In Levallois et al. (2012), categorizations for THM and HAA concentrations in tap water were based on current DBP drinking water standards (guidelines of 80 $\mu\text{g/L}$ and 60 $\mu\text{g/L}$, for THMs and HAAs, respectively) [40, 41], whereas their absorbed doses were treated using the same approach as for HAs and HANs. Univariate logistic regression and multivariate conditional logistic regression with matching between cases and controls based on calendar week of birth were used to calculate odds ratios (ORs) and their 95% confidence interval (CI). Known SGA and IUGR risk factors were added to the regression model: prematurity, maternal age, maternal pre-pregnancy body mass index (BMI), maternal history of chronic disease, preeclampsia during pregnancy, uterine bleeding at the beginning of the pregnancy, uterine bleeding at the end of the pregnancy, gestational diabetes, maternal and paternal height, maternal ethnicity, maternal education level, maternal coffee and alcohol consumption during third trimester, maternal smoking during third trimester, maternal exposure to second hand smoke at home throughout pregnancy, maternal use of recreational drugs use throughout pregnancy, marital status, annual household income, nulliparity, and occupational exposure to lead or solvents during pregnancy. Potential confounders and variables for which the association with SGA yielded a P-value inferior to 0.20 in multivariate analyses were kept in the model: prematurity, mother's pre-pregnancy BMI, preeclampsia during pregnancy, ges-

tational diabetes, uterine bleeding at the beginning of the pregnancy, nulliparity, mother's height, age, and level of education, marital status, maternal alcohol consumption during the third trimester of pregnancy, exposure to second-hand smoke at home during pregnancy. In order to increase the validity of our regression model, some variables were included regardless of their P-value. This was the case for swimming pool attendance frequency, which could increase exposure to these groups of compounds [42]. Premature neonates tend to have a lower birth weight due to the shorter duration of the pregnancy, and a variable accounting for prematurity was also included in the model regardless of its level of statistical significance. Finally, because a positive association between the concentrations of regulated DBPs and IUGR had been previously suggested [6, 10], THMs and HAAs were kept in our regression model. Due to the simultaneous presence of several DBPs, we measured the correlations between the concentration estimates using Spearman partial correlation coefficient, as part of preliminary analyses. In addition, we also assessed statistical interaction between emerging DBPs and regulated DBPs. Interaction was assessed using adjusted regression models and the terms had to reach statistical significance ($P \leq 0.05$) in order to be kept in the models.

Results

Characteristics of Participants

Characteristics of participating mothers are described in Table 1. Mothers were mainly Caucasian (white), aged between 26 and 35 years old, with an education level higher than 12th grade (high-school), and unmarried. This last observation is consistent with the results from the 2006 Canadian national census, in which it was noted that common-law and lone-parent families represented almost 53% of all Quebecer families with children, about 16% more than Canada as a whole [43]. Nulliparity, smoking, exposure to second-hand smoke, lower body mass index (BMI), lower education level and lower household income were observed more frequently among case mothers (Table 1.). Furthermore, the proportion of preeclampsia or hypertension during pregnancy was almost three times higher among case mothers than for controls. Premature neonates accounted for a small proportion of our sample and their distribution was almost identical in both comparison groups. On average, cases had a slightly higher daily water exposure than controls through ingestion (Table 2.) and bath duration (11 minutes on average, versus 10 for the controls).

DBP Tap Concentrations in Tap Water and Doses Absorbed

The concentrations of total HAs and HANs in tap water estimated at the controls' residences varied between 0.50 and 34.10 $\mu\text{g/L}$, and 0.12 to 5.10 $\mu\text{g/L}$, respectively, with mean values of 9.0 and 1.9 $\mu\text{g/L}$ (Table 3.). The total concentrations of THMs and HAAs were, as expected, much higher than HAs and HANs. They varied from 11.0 and 243.8 $\mu\text{g/L}$ for THMs, and from 7.3 to 206.5 $\mu\text{g/L}$ for HAAs, with an estimated mean concentration of 51.8 $\mu\text{g/L}$ and 40.4 $\mu\text{g/L}$, respectively. When compared to their concentration estimates, the daily-absorbed doses of HAs and HANs saw a wider range and an increased standard deviation (Table A.4. of Supplementary Data), which suggests a higher statistical variability. Low, but statistically significant, Spearman partial correlations were observed between concentrations of HAs, HANs, and THMs (see Table A.5. of Supplementary Data). An area wide correlation of 0.8 ($P < 0.001$) was observed between concentrations of THMs and HAAs, which is consistent the findings from another exposure study led in Spain [44].

Association Between Maternal Exposure to CBPs During the Third Trimester of Pregnancy, and Association with SGA in Neonates

Individual exposure to DBPs during the third trimester of pregnancy was measured by DBP concentrations at the participant's residence, as well as the dose of DBPs absorbed daily by each woman. Odds ratios (ORs) comparing the 4th quartile of exposure to the first three quartiles were obtained by means of conditional logistic regression, and controlling for potential confounders. Table 4. shows the results for univariate and multivariate conditional logistic regression analysis for SGA status in newborns, in association with exposure to total HAs, brominated HAs, CH, total HANs, brominated HANs, and DCAN. No association was observed between SGA and total HA concentration in tap water (OR = 1.0; 95% CI [0.7 – 1.5]) or dose (OR = 0.9; 95% CI [0.6 – 1.3]). However, a small association was found between the dose of brominated HA and SGA (OR = 1.4; 95% CI [0.9 – 2.1]), although the finding was not statistically significant. No association was seen between SGA and total HAN concentration in tap water (OR = 0.8; 95% CI [0.6 – 1.2]) or dose (OR = 1.1; 95% CI [0.7 – 1.6]), nor with brominated HANs and DCAN.

Total HA or HAN exposure, as measured through concentration in tap water or by the daily-absorbed dose, does not appear to lead to statistical interaction with regulated DBPs (Table 5.). Although no interaction was found when the compounds were grouped according to their respective class, a statistically significant interaction was found between exposure to CH and regulated DBPs

($P = 0.006$) (Table 5.). Indeed, a negative association was observed between the CH concentration in tap water and SGA, when the THM and/or HAA concentration in tap water was above current regulation standards for drinking water (OR = 0.5; 95% CI [0.2 – 0.9]). This effect was not observed for participants whose exposure to THMs and/or HAAs was below current standards (OR = 1.4; 95% CI [0.9 – 2.1]). However, a nearly statistically significant interaction ($P = 0.053$) was also observed for the association between the total HA concentration in tap water and term SGA. No interaction was observed when exposure was estimated through the daily-absorbed dose (Table 6.).

Discussion

In this study, no statistically significant association was found between maternal exposure to low concentration of HAs or HANs in tap water at the residence during the third trimester of pregnancy, and SGA in newborns. Moreover, no association was observed when exposure was measured through daily-absorbed doses. Similarly, no statistically significant association was observed when the most prevalent compound of each DBP class was studied separately (CH and DCAN). However, a non statistically significant association was found with brominated HA. Judging by the general lack of statistical significance of the interaction terms, the simultaneous exposure to emerging and regulated DBPs did not seem to increase or antagonize the effect of the latter on the risk of SGA. However, the association between emerging DBPs (HAs and HANs) and SGA generally seemed to decrease when regulated DBPs (THMs and HAAs) were in the higher exposure category, as opposed to baseline.

This is the first study to our knowledge evaluating the potential reproductive effect of HA and HAD in humans. Its mostly negative results are reassuring, but the population under study was exposed to very low concentrations of DBPs. Although cases were exposed to slightly lower concentrations of emerging DBPs than the control group, they were on average exposed to a slightly higher daily-dose of DBPs due to their higher water consumption and bath duration. The HA mixture was predominantly composed of CH. The range of HA concentrations in tap water was similar to the findings from a recent exposure study conducted in the same area [24], and CH mean concentration in tap water fell within the ranges obtained during past national surveys (1.2 to 8.4 $\mu\text{g/L}$) [45]. However, these concentrations were well below guideline health-based values of 100 – 200 $\mu\text{g/L}$ recommended for CH by Canadian and international health agencies [46, 47]. DCAN was the most

prevalent HAN in our study and its range of concentrations in tap water was comparable to values reported in a national survey carried out by Health Canada in 1995 [45, 48, 49], and below the WHO guideline value of 20 $\mu\text{g/L}$ [49]. Although THMs and HAAs were the most prevalent DBP classes, their mean concentration was still lower than the Quebec and US standards (80 $\mu\text{g/L}$ for THMs and 60 $\mu\text{g/L}$ for HAAs [40, 41, 50]).

Laboratory studies in rats are suggesting that high exposure to some HAs and HANs could affect reproduction and fetal development [17, 18, 20, 51-56]. In fact, a recent laboratory study aiming to assess cross-generational toxicity in rats showed that although there may not be evidence of maternal toxicity in dams exposed during gestation, some DBPs can cause toxicity in their progeny [57]. However, such adverse effects are generally observed after exposures to relatively higher doses (from 1 to 25 $\mu\text{g/kg-day}$ for TCAN and bromochloroacetonitrile, and from 50 to 55 $\mu\text{g/kg-day}$ for CH [17, 18, 20, 51-55]). In the present study, the concentrations and relative doses estimated for our participants were several orders of magnitude lower than the doses animal subjects were exposed to in laboratory studies. Indeed, the average daily-absorbed dose of HAAs was 0.15 $\mu\text{g/kg-day}$ in the control group (equivalent of 0.93 $\mu\text{g/kg-day}$ in rats [58]), and 0.03 $\mu\text{g/kg-day}$ (equivalent of 0.19 $\mu\text{g/kg-day}$ in rats [58]) for HANs.

The small association between brominated HA and SGA should be underlined. Some studies have suggested that brominated compounds had a higher toxicity than their chlorinated counterparts [9]. Although the association obtained for brominated HAAs was not statistically significant, its strength is consistent with findings from other studies focusing on the adverse effects of brominated compounds on fetal growth [59, 60]. Literature on the adverse reproductive and developmental effects of DBPs remains sparse, and results are often inconclusive. Out of all the DBPs included in our adjusted models, only the daily-absorbed dose of HAAs was statistically associated with SGA newborns (OR = 1.5; 95% CI [1.1 – 2.1]). The strength of this association is in agreement with findings from other studies [5, 10, 61] including the one using the global sample from which our participants were selected (OR = 1.4; 95% CI [1.0 – 1.8]) [11], and highlights the need to consider HAAs as potential confounders related to SGA.

The important diversity of DBPs found in drinking water makes it a favourable environment for interactions to occur between compounds, and very little research has focused on this phenomenon. It has been recommended that environmentally realistic mixtures of DBPs be studied, instead of

solely focusing on individual DBPs [57, 62]. In light of this, we investigated the interaction between emerging and regulated DBPs. The lack of statistical significance obtained from our results suggests that this phenomenon is unlikely between these classes of DBPs, nonetheless a negative interaction was found between the concentrations of chloral hydrate and the regulated compounds ($P = 0.006$). However, this observation should be interpreted with caution. First, no interaction was observed between the daily-absorbed doses of these compounds, which are more accurate exposure measures than concentration estimates. Second, laboratory studies in rats have shown that CH could cause developmental toxicity, and epidemiological studies have suggested that maternal exposure to THMs could increase the risk of fetal growth retardation in humans – which casts a doubt on the biological plausibility of this observation. DBPs' effects on SGA are known to be faint [5, 6, 10, 63] and our participants were exposed to very low levels of contaminants; this interaction could therefore be the result of chance. Nonetheless, the association between emerging DBPs (HAs and HANs) and SGA generally seemed to decrease when regulated DBPs (THMs and HAAs) were in the higher exposure category. This may be explained by the fact that participants in the low exposure category of regulated DBPs were subjected to unequal exposure to THMs and HAAs depending on the level emerging DBPs. Indeed, increasing their exposure to emerging compounds from baseline to the higher exposure category also resulted in a higher prevalence of these risk factors. This situation was not present when participants were in the high exposure category of regulated DBPs. Finally, DBPs are commonly found in drinking water as part of complex mixtures composed of many different classes of compounds [3], and the possibility of more potent contaminants acting as effect modifiers leading to the negative interaction observed for CH cannot be ignored.

For the same participants, the daily-absorbed doses of emerging DBPs had a higher variability when compared to the concentrations estimated at the residence. This is illustrated by the two-fold increase in standard deviation that was observed for both HAs and HANs (Table 3.). This underlines the impact of personal water related habits on individual exposure, and highlights the importance of considering individual multiroute exposure to correctly assess the exposure of participants to such studies. In that regard, we tried, in this study, to manage several limitations often seen in epidemiological studies focusing on drinking water contaminants, and great emphasis was placed on exposure assessment methodology. Firstly, it has been recommended that studies on DBPs take into account potential fluctuations in DBP concentrations in drinking water [21, 23, 64]. The temporal component of these fluctuations was considered through monthly (THMs, HAAs) and bimonthly (HANs, HAs) sampling campaigns, and the geographical location of the each participant's residence used in the strategy applied to estimate DBP concentrations in participant's tap water allowed

to consider spatial fluctuations of DBPs. Additionally, some of the correlation estimates between DBP concentrations varied in opposite directions depending on the drinking water distribution system. This could be explained by the variability of parameters influencing the formation or degradation of some DBPs between the distribution systems – which would highlight the importance of estimating DBP exposure on a personal basis, rather than using areawide data. Secondly, the arbitrary assignment of measurements below the DL is a common practice in studies using environmental data, and this approach features inherent frailties [65]. This issue was bypassed by modeling values for observations below that threshold through the use of β -substitution [37, 65]. Thirdly, we reached a large population sample size and a high participation rate, which efficiently mitigated selection bias.

Strengths of the study should also be underlined. Conducting the interview relatively soon after birth and focusing mainly on the last trimester of pregnancy contributed to recall bias mitigation. In the event of any discrepancies in case status between a mother's interview and a birth certificate, medical records were checked and corrections were made based upon them, therefore reducing potential information bias. Inhalation and dermal absorption have been considered in our assessment of exposure to drinking water contaminants. Although multiroute assessment using the L-eq methodology is less accurate than a formal PBPK model, we consider its use valuable in situations where such models (or parameters) are unavailable – as it was the case for HANs and HAs at the time of this study. Nonetheless, each pathway's relevance and parameter used in the L-eq model was based on realistic hypotheses.

Although strong emphasis was put on improving exposure assessment, some limitations may have induced exposure misclassification, which could have led to underestimate the potential risk associated with HANs and HAs exposure. For instance, the sheer number of DBPs present in potable water makes it difficult to isolate the effect of only a handful of compounds. Moreover, the effect of boiling on water concentration was known for only a few emerging DBPs (CH, dichloroacetaldehyde, tribromoacetaldehyde, and DCAN), and inferences had to be drawn in order to account for this treatment method. This was also the case for point-of-use water filtration, the effect of which was only known for CH. Also, with the exception of CH and DCAN, individual factors for dermal absorption and volatilization coefficients were unavailable, and default values had to be inferred. Likewise, swimming pool attendance could increase exposure to these groups of compounds [42, 66], but its contribution to total exposure could not be assessed as part of our analyses. Instead, the

potential effect of pool attendance was controlled for in our multivariate regression model by including a covariate accounting for pool attendance frequency. THMs have previously been used as surrogates for more toxic DBP mixtures [67]. The use of THM and HAA concentrations to identify sampling sites to measure HAN and HA concentrations when no sampling site was available for these emerging DBPs is seen as strength in this study. Although this approach has the potential to introduce inaccuracies in the estimation of HAN and HA concentrations, we compared OR measures to those obtained as part of a sensitivity analysis in which we excluded participants whose concentration data was assigned from other sampling sites, and similar results were found. While we recognize the benefits of β -substitution to generate values for data below the LD, approaches based on data modeling can never replace direct measurements and can introduce inaccuracies. However, only a small proportion of the most prevalent DBPs (CH and DCAN) had to be modeled in one of the water distribution systems, and a considerable modification of our results due to the use of β -substitution is therefore unlikely. Nonetheless, these potential misclassifications are nondifferential. Therefore, the bias they may have introduced is likely to lead to under-estimation of the association between DBP exposure, and term-SGA.

Conclusions

In this population, exposure to HAs and HANs did not show a statistically significant association with SGA in newborns. This result may be explained by the very low exposure to HAs and HANs of our participants, along with potential nondifferential misclassification of exposure measures. However a small, although non statistically significant association with brominated HAs was found. No interaction was observed between emerging and regulated DBPs when exposure was measured through the daily-absorbed dose of these regulated compounds, which is considered a more accurate exposure measurement tool. The approach presented here may provide other researchers with a way to include multiroute exposure in data-poor situations.

Acknowledgements

The authors acknowledge with appreciation S. Gingras (for assistance in the statistical analyses and databases, B. Seck for the spatio-temporal modeling, S. Leduc and S. Simard for assistance in the field and laboratory work, Health Canada for the HA and HAN analyses in water, as well as Francine Halmos, Louise Lessard Roy, Véronique Gingras-Beaudry, and Dany Laverdière for interviewing the participants.

References

1. World Health Organization (WHO), Guidelines for drinking-water quality, World Health Organization, Editor. 2011.
2. Richardson, S.D., et al., Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutat Res*, 2007. 636(1-3): p. 178-242.
3. Simmons, J.E., et al., Development of a research strategy for integrated technology-based toxicological and chemical evaluation of complex mixtures of drinking water disinfection byproducts. *Environ Health Perspect*, 2002. 110 Suppl 6: p. 1013-24.
4. Bove, F., Y. Shim, and P. Zeitz, Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect*, 2002. 110 Suppl 1: p. 61-74.
5. Graves, C.G., G.M. Matanoski, and R.G. Tardiff, Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: a critical review. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2001. 34(2): p. 103-24.
6. Grellier, J., et al., Exposure to disinfection by-products, fetal growth, and prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*, 2010. 21(3): p. 300-13.
7. Hrudey, S.E., Chlorination disinfection by-products, public health risk tradeoffs and me. *Water Res*, 2009. 43(8): p. 2057-92.
8. Krasner, S.W., The formation and control of emerging disinfection by-products of health concern. *Philosophical Transactions of the Royal Society a-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, 2009. 367(1904): p. 4077-4095.
9. Nieuwenhuijsen, M.J., et al., Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med*, 2000. 57(2): p. 73-85.
10. Tardiff, R.G., M.L. Carson, and M.E. Ginevan, Updated weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006. 45(2): p. 185-205.
11. Levallois, P., et al., Maternal exposure to drinking-water chlorination by-products and small-for-gestational-age neonates. *Epidemiology*, 2012. 23(2): p. 267-76.
12. Rosenberg, A., The IUGR newborn. *Semin Perinatol*, 2008. 32(3): p. 219-24.
13. Mandruzzato, G., Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of Perinatal Medicine*, 2008. 36: p. 277-281.
14. Gibson, A., S. Carney, and J.K. Wales, Growth and the premature baby. *Horm Res*, 2006. 65 Suppl 3: p. 75-81.
15. Varvarigou, A.A., Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010. 23(3): p. 215-24.
16. Johnson, P.D., B.V. Dawson, and S.J. Goldberg, Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 32(2): p. 540-5.
17. Kallman, M.J., G.L. Kaempf, and R.L. Balster, Behavioral toxicity of chloral in mice: an approach to evaluation. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 1984. 6(2): p. 137-46.
18. Saillenfait, A.M., I. Langonne, and J.P. Sabate, Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. *Arch Toxicol*, 1995. 70(2): p. 71-82.
19. Smith, M.K., H. Zenick, and E.L. George, Reproductive toxicology of disinfection by-products. *Environ Health Perspect*, 1986. 69: p. 177-82.
20. Smith, M.K., et al., Developmental toxicity of halogenated acetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. *Toxicology*, 1987. 46(1): p. 83-93.

21. Legay, C., et al., Estimation of chlorination by-products presence in drinking water in epidemiological studies on adverse reproductive outcomes: a review. *Sci Total Environ*, 2010. 408(3): p. 456-72.
22. Rodriguez, M.J., M. Huard, and J.B. Serodes, Experimental study of the formation of chlorination by-products in potable water of Quebec City, Canada. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2004. 72(1): p. 211-8.
23. Rodriguez, M.J., J.B. Serodes, and P. Levallois, Behavior of trihalomethanes and haloacetic acids in a drinking water distribution system. *Water Res*, 2004. 38(20): p. 4367-82.
24. Mercier Shanks, C., J.B. Serodes, and M.J. Rodriguez, Spatio-temporal variability of non-regulated disinfection by-products within a drinking water distribution network. *Water Res*, 2013. 47(9): p. 3231-43.
25. Weisel, C.P., et al., Exposure estimates to disinfection by-products of chlorinated drinking water. *Environ Health Perspect*, 1999. 107(2): p. 103-10.
26. Lin, T.F. and S.W. Hoang, Inhalation exposure to THMs from drinking water in south Taiwan. *Sci Total Environ*, 2000. 246(1): p. 41-9.
27. Arbuckle, T.E., et al., Assessing exposure in epidemiologic studies to disinfection by-products in drinking water: report from an international workshop. *Environ Health Perspect*, 2002. 110 Suppl 1: p. 53-60.
28. Nieuwenhuijsen, M.J., et al., Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE. *J Water Health*, 2009. 7(2): p. 185-207.
29. Kramer, M.S., et al., The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, 1992. 3(5): p. 407-413.
30. Olsen, I.E., et al., New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*, 2010. 125(2): p. e214-24.
31. Legay, C., et al., The assessment of population exposure to chlorination by-products: a study on the influence of the water distribution system. *Environ Health*, 2010. 9: p. 59.
32. Kramer, M.S., et al., A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*, 2001. 108(2): p. E35.
33. Koudjonou, B. and G.L. LeBel, Haloacetylated acetaldehydes: Analysis, stability and fate in drinking water. *Chemosphere*, 2006. 64: p. 795 - 802.
34. Dion-Fortier, A., et al., Impact of water stagnation in residential cold and hot water plumbing on concentrations of trihalomethanes and haloacetic acids. *Water Res*, 2009. 43(12): p. 3057-66.
35. LeBel, G.L. and F.M. Benoit. Chloral hydrate in Canadian drinking water. in WQTC Conference, AWWA. 2000.
36. LeBel, G.L. and D.T. Williams. Assessment of a method, optimized for cyanogens chloride for the analysis of method 551 target DBP compounds. in WQTC Conference, AWWA. 1996.
37. Hewett, P. and G.H. Ganser, An Accurate Substitution Method for Analyzing Censored Data. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2010. 7(4): p. 233-244.
38. Krishnan, K. and R. Carrier, Approaches for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing guideline values for drinking water contaminants. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2008. 26(3): p. 300-16.
39. SAS Institute Inc., SAS. 2008: Cary, NC.
40. United States Environmental Protection Agency, National primary drinking water regulations; disinfections: disinfectants and disinfection by-products; Final rule. . 1998.
41. Gouvernement du Québec, Règlement sur la qualité de l'eau potable du Québec, révisé en 2012. Loi sur la qualité de l'environnement, juin 2001. 2012.

42. Richardson, S.D., et al., What's in the pool? A comprehensive identification of disinfection by-products and assessment of mutagenicity of chlorinated and brominated swimming pool water. *Environ Health Perspect*, 2010. 118(11): p. 1523-30.
43. Human Resources and Skills Development Canada. *Canadians in Context - Households and Families*. 2007 [cited 2013 July 25th]; Available from: <http://www4.hrsdc.gc.ca/.3ndic.1t.4r@-eng.jsp?iid=37>.
44. Villanueva, C.M., M. Kogevinas, and J.O. Grimalt, Haloacetic acids and trihalomethanes in finished drinking waters from heterogeneous sources. *Water Res*, 2003. 37(4): p. 953-8.
45. Health Canada, A national survey of chlorinated disinfection by-products in Canadian drinking water. 1995: Ottawa.
46. World Health Organization (WHO), Chloral Hydrate in Drinking-water (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality). 2005.
47. Santé Canada, Document de conseils sur l'hydrate de chloral dans l'eau potable. 2008: Ottawa.
48. Boorman, G.A., Drinking water disinfection byproducts: review and approach to toxicity evaluation. *Environ Health Perspect*, 1999. 107 Suppl 1: p. 207-17.
49. World Health Organization, Halogenated Acetonitriles in Drinking-water (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality). 2004.
50. United States Environmental Protection Agency (USEPA), EPA Drinking Water Guidance on Disinfection By-Products Advice Note No. 4. Version 2. Disinfection By-Products in Drinking Water. 2012.
51. Christ, S.A., et al., The developmental toxicity of bromochloroacetonitrile in pregnant Long-Evans rats. *International Journal of Environmental Health Research*, 1995. 5(2): p. 175 – 188.
52. Christ, S.A., et al., Developmental effects of trichloroacetonitrile administered in corn oil to pregnant Long-Evans rats. *J Toxicol Environ Health*, 1996. 47(3): p. 233-47.
53. Smith, M.K., et al., Teratogenic effects of trichloroacetonitrile in the Long-Evans rat. *Teratology*, 1988. 38(2): p. 113-20.
54. Borzelleca, J.F. and R.A. Carchman, Effects of Selected Organic Drinking Water Contaminants on Male Reproduction. 1982, U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory, Research Triangle Park: NC.
55. Klinefelter, G.R., et al., Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reprod Toxicol*, 1995. 9(6): p. 571-8.
56. George, E.L., et al., Developmental studies of acetonitrile and haloacetonitriles in the Long-Evans rat. *Toxicologist*, 1985. 5: p. 458.
57. Narotsky, M.G., et al., Comprehensive assessment of a chlorinated drinking water concentrate in a rat multigenerational reproductive toxicity study. *Environ Sci Technol*, 2013. 47(18): p. 10653-9.
58. Center for Drug Evaluation and Research, Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 2002, U.S. Food and Drug Administration
59. Kramer, M.D., et al., The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology*, 1992. 3(5): p. 407-13.
60. Horton, B.J., et al., The effect of water disinfection by-products on pregnancy outcomes in two southeastern US communities. *J Occup Environ Med*, 2011. 53(10): p. 1172-8.
61. Hinckley, A.F., A.M. Bachand, and J.S. Reif, Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environ Health Perspect*, 2005. 113(12): p. 1808-13.
62. Bull, R.J., G. Rice, and L.K. Teuschler, Determinants of whether or not mixtures of disinfection by-products are similar. *J Toxicol Environ Health A*, 2009. 72(7): p. 437-60.

63. Hoffman, C.S., et al., Drinking water disinfection by-product exposure and fetal growth. *Epidemiology*, 2008. 19(5): p. 729-37.
64. Symanski, E., D.A. Savitz, and P.C. Singer, Assessing spatial fluctuations, temporal variability, and measurement error in estimated levels of disinfection by-products in tap water: implications for exposure assessment. *Occup Environ Med*, 2004. 61(1): p. 65-72.
65. Slymen, D.J., A. de Peyster, and R.R. Donohoe, Hypothesis Testing with Values below Detection Limit in Environmental Studies. *Environ Sci Technol*, 1994. 28(5): p. 898-902.
66. Simard, S., R. Tardif, and M.J. Rodriguez, Variability of chlorination by-product occurrence in water of indoor and outdoor swimming pools. *Water Res*, 2013. 47(5): p. 1763-72.
67. Cantor, K.P., et al., Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, disinfection by-products, and risk of bladder cancer in Spain. *Environ Health Perspect*, 2010. 118(11): p. 1545-50.

Tables

Table 1. – Maternal Characteristics and Risk Factors of the 330 Cases and 1,100 Controls Participating to the Study

	Cases % (n)	Controls % (n)
Duration of pregnancy		
<37	6 (19)	5 (52)
≥37	94 (311)	95 (1048)
Maternal age (years)		
18 – 25	17 (57)	17 (186)
26 – 30	43 (142)	46 (512)
31 – 35	30 (100)	29 (315)
35 – 43	10 (31)	8 (87)
Ethnicity		
Caucasian (white)	96 (318)	96 (1061)
Other	4 (12)	4 (39)
Highest education level (grade) ^a		
≤12 th	29 (95)	21 (226)
>12 th	71 (235)	79 (872)
Annual household income (Canadian \$)		
<35 000	24 (79)	18 (195)
35 000 – 69 000	39 (129)	41 (454)
≥70 000	37 (122)	41 (451)
Marital status		
Not married	77 (255)	75 (823)
Married	23 (75)	25 (277)
Parity		
Nulliparous	67 (220)	51 (560)
Parous	33 (110)	49 (540)
Body mass index (kg/m ²) before pregnancy ^b		
<18.5	9 (31)	5 (61)
18.5 – 24.9	69 (224)	65 (714)
≥25.0	20 (66)	27 (294)
History of chronic disease ^c		
Yes	2 (9)	2 (20)
Medical problem during pregnancy ^d		
Yes	34 (111)	25 (273)
Coffee consumption during the last trimester		
Yes	51 (166)	47 (521)
Alcohol consumption ≥ 1 a week during the third trimester		
Yes	3 (9)	4 (48)
Smoking (active smoking) during third trimester		
Yes	18 (60)	10 (112)
Exposure to passive smoking at home during pregnancy		

Yes	16 (53)	7 (79)
A least 1 recreational drug use during pregnancy		
Yes	5 (16)	3 (28)
Occupational exposure to lead and solvents during pregnancy		
Yes	15 (48)	13 (145)
Weekly indoor pool attendance during third trimester		
<1	88 (291)	83 (918)
1 – 2	9 (30)	11 (117)
>2	3 (9)	6 (65)

a Level of education was missing for two controls; b Body Mass Index was missing for nine cases and 41 controls; c History of chronic disease included: diabetes, hypertension, cardiac disease, kidney disease, cancer, epilepsy, intestinal disease, arthritis and other unspecified chronic diseases; d Medical problem during pregnancy included: gestational diabetes, preeclampsia, eclampsia, hypertension, uterine bleeding in first and third trimester. Information was missing for one control; e Exposure to passive smoking at home during pregnancy was missing for one case and two controls; f Occupational exposure to lead and solvents during pregnancy was missing for 54 cases and 134 controls.

Table 2. – Water Exposure of the 330 Cases and 1,100 Controls Participating to the Study

	Cases	Controls
Average daily volume (L) of cold beverage consumption (SD)	1.2 (0.9)	1.1 (0.8)
Daily duration (minutes) of showers and baths during third trimester (n)		
≤15	62 (203)	62 (682)
>15	38 (127)	38 (418)

Table 3. – HA and HAN Concentrations in Tap Water and Associated Daily-Absorbed Doses for the Participants

Disinfection byproducts	Concentration (µg/L)		Absorbed doses (µg/day)	
	Cases Mean (SD)	Controls Mean (SD)	Cases Mean (SD)	Controls Mean (SD)
Total HAs	8.78 (5.67)	9.00 (5.74)	9.89 (10.52)	9.14 (10.00)
CH	6.36 (5.15)	6.52 (5.30)	7.13 (8.62)	6.67 (8.44)
Brominated HAs ^a	0.94 (0.74)	0.93 (0.70)	1.07 (1.43)	0.93 (1.09)
Total HANs	1.80 (0.99)	1.86 (1.02)	2.02 (2.08)	1.95 (2.15)
DCAN	1.66 (1.01)	1.72 (1.03)	1.87 (2.00)	1.81 (2.07)
Brominated HANs ^b	0.13 (0.11)	0.13 (0.11)	0.15 (0.21)	0.13 (0.18)
Total THMs ^c	53.0 (40.5)	51.8 (39.4)	170.8 (159.8)	170.4 (170.2)
Total HAAs ^c	41.7 (40.2)	40.4 (38.8)	36.1 (54.6)	31.7 (50.0)

^a Brominated HAs = sum of bromochloroacetaldehyde and bromodichloroacetaldehyde; brominated HANs = sum of bromochloroacetonitrile and dibromoacetonitrile.

Table 4. – Association Between Mothers Exposure to HAs and HANs During Third Trimester of Pregnancy and SGA in Neonates

	Controls (n)	Cases (n)	Crude OR (95% CI)	OR adjusted for potential confounders (95% CI)
Total HA concentration ($\mu\text{g/L}$)				
Quartile 1 – 3 (<11.30)	822	248	1.0	1.0
Quartile 4 (11.30 – 34.10)	278	82	1.0 (0.7 – 1.3)	1.0 (0.7 – 1.5)
Chloral hydrate concentration ($\mu\text{g/L}$)				
Quartile 1 – 3 (<8.58)	825	246	1.0	1.0
Quartile 4 (8.58 – 30.31)	275	84	1.0 (0.8 – 1.4)	1.1 (0.7 – 1.6)
Brominated HA concentration ($\mu\text{g/L}$)				
Quartile 1 – 3 (<1.33)	826	253	1.0	1.0
Quartile 4 (1.33 – 3.15)	274	77	0.9 (0.7 – 1.2)	0.9 (0.6 – 1.5)
Total HAN concentration ($\mu\text{g/L}$)				
Quartile 1 – 3 (<2.44)	826	256	1.0	1.0
Quartile 4 (\geq 2.44 – 5.07)	274	74	0.9 (0.7 – 1.2)	0.8 (0.6 – 1.2)
Dichloroacetonitrile concentration ($\mu\text{g/L}$)				
Quartile 1 – 3 (<2.29)	826	253	1.0	1.0
Quartile 4 (\geq 2.29 – 5.06)	274	77	0.9 (0.7 – 1.2)	0.9 (0.6 – 1.3)
Brominated HAN concentration ($\mu\text{g/L}$)				
Quartile 1 – 3 (<0.19)	825	251	1.0	1.0
Quartile 4 (\geq 0.19 – 0.49)	275	79	0.9 (0.7 – 1.3)	1.0 (0.6 – 1.7)
Total HA dose ($\mu\text{g/day}$)				
Quartile 1 – 3 (<12.72)	826	238	1.0	1.0
Quartile 4 (12.72 – 91.50)	274	89	1.1 (0.9 – 1.5)	0.9 (0.6 – 1.3)
CH dose ($\mu\text{g/day}$)				
Quartile 1 – 3 (<9.07)	825	237	1.0	1.0
Quartile 4 (9.07 – 81.60)	275	90	1.1 (0.9 – 1.5)	1.0 (0.7 – 1.5)
Brominated HA dose ($\mu\text{g/day}$)				
Quartile 1 – 3 (<1.32)	825	231	1.0	1.0
Quartile 4 (1.32 – 11.79)	275	96	1.2 (0.9 – 1.6)	1.4 (0.9 – 2.1)
Total HAN dose ($\mu\text{g/day}$)				
Quartile 1 – 3 (<2.65)	825	238	1.0	1.0
Quartile 4 (\geq 2.65 – 16.37)	274	89	1.1 (0.9 – 1.5)	1.1 (0.7 – 1.6)
DCAN dose ($\mu\text{g/day}$)				
Quartile 1 – 3 (<2.47)	825	239	1.0	1.0
Quartile 4 (\geq 2.47 – 16.36)	274	88	1.1 (0.8 – 1.5)	1.0 (0.7 – 1.5)
Brominated HAN dose ($\mu\text{g/day}$)				
Quartile 1 – 3 (<0.21)	824	238	1.0	1.0
Quartile 4 (\geq 0.21 – 1.39)	275	89	1.1 (0.8 – 1.5)	0.8 (0.5 – 1.2)

Note: Risk factors included in the adjusted regression model are prematurity, mother's pre-pregnancy BMI, preeclampsia during pregnancy, gestational diabetes, uterine bleeding at the beginning of the pregnancy, nulliparity, mother's height, age, and level of education, marital status, maternal alcohol consumption during the third trimester of pregnancy, exposure to second-hand smoke at home during pregnancy, indoor pool attendance during third trimester of pregnancy, and exposure to THMs and HAAs. Brominated HAs = sum of bromochloroacetaldehyde and bromodichloroacetaldehyde; b brominated HANs = sum of bromochloroacetonitrile and dibromoacetonitrile.

Table 5. – Association Between HA and HAN Concentrations in Tap Water, and Term SGA, when the Concentration of Regulated DBPs at the Residence is Below or Above Guideline Values

DBPs Concentration ($\mu\text{g/L}$)	Controls (n)	Cases (n)	THM or HAA < current water standards Adjusted OR (95% CI)	THM / HAA interaction <i>P</i> -value	Controls (n)	Cases (n)	THM or HAA > current water standards Adjusted OR (95% CI)	THM / HAA interaction <i>P</i> -value
Total HAs								
Quartile 1 – 3 (<11.30)	759	221	1.0		63	27	1.0	
Quartile 4 (11.30 – 34.10)	185	57	1.2 (0.8 – 1.8)	<i>P</i> = 0.053	93	25	0.6 (0.3 – 1.1)	<i>P</i> = 0.053
CH								
Quartile 1 – 3 (<8.58)	771	220	1.0		54	26	1.0	
Quartile 4 (8.58 – 30.31)	173	58	1.4 (0.9 – 2.1)	<i>P</i> = 0.006	102	26	0.5 (0.2 – 0.9)	<i>P</i> = 0.006
Total HANs								
Quartile 1 – 3 (<2.44)	780	237	1.0		46	19	1.0	
Quartile 4 (\geq 2.44 – 5.07)	164	41	0.9 (0.6 – 1.4)	<i>P</i> = 0.335	110	33	0.6 (0.3 – 1.3)	<i>P</i> = 0.335
DCAN								
Quartile 1 – 3 (<2.29)	783	236	1.0		43	17	1.0	
Quartile 4 (\geq 2.29 – 5.06)	161	42	0.9 (0.6 – 1.4)	<i>P</i> = 0.491	113	35	0.7 (0.3 – 1.5)	<i>P</i> = 0.491

Note: Risk factors included in the adjusted regression model are prematurity, mother's pre-pregnancy BMI, preeclampsia during pregnancy, gestational diabetes, uterine bleeding at the beginning of the pregnancy, nulliparity, mother's height, age, and level of education, marital status, maternal alcohol consumption during the third trimester of pregnancy, exposure to second-hand smoke at home during pregnancy, indoor pool attendance during third trimester of pregnancy, concentration of THMs and HAAs at participant's tap water. Current water standards are 80 $\mu\text{g/L}$ for THMs and 60 $\mu\text{g/L}$ for HAAs, respectively [39, 40].

Table 6. – Association Between the Absorbed Dose of HAs and HANs and Term SGA, for Each Level of the Participants’ Absorbed Dose of Regulated DBPs

DBPs Absorbed Dose (μ g/day)	Controls (n)	Cases (n)	THM dose <3 rd Quartile Adjusted OR (95% CI)	Controls (n)	Cases (n)	THM dose >3 rd Quartile Adjusted OR (95% CI)	THM interaction P-value	Controls (n)	Cases (n)	HAA dose <3 rd Quartile Adjusted OR (95% CI)	Controls (n)	Cases (n)	HAA dose >3 rd Quartile Adjusted OR (95% CI)	HAA interaction P-value
Total HAs														
Quartile 1 – 3 (<12.72)	685	196	1.0	141	42	1.0		692	187	1.0	134	51	1.0	
Quartile 4 (12.72 – 91.50)	141	45	1.0 (0.6 – 1.6)	133	44	0.8 (0.5 – 1.5)	<i>P</i> = 0.604	134	37	1.0 (0.6 – 1.6)	140	52	0.9 (0.5 – 1.5)	<i>P</i> = 0.801
CH														
Quartile 1 – 3 (<9.07)	693	194	1.0	132	43	1.0		696	183	1.0	129	54	1.0	
Quartile 4 (9.07 – 81.60)	133	47	1.2 (0.7 – 1.8)	142	43	0.8 (0.5 – 1.4)	<i>P</i> = 0.290	130	41	1.3 (0.8 – 2.1)	145	49	0.8 (0.5 – 1.3)	<i>P</i> = 0.142
Total HANs														
Quartile 1 – 3 (<2.65)	695	201	1.0	130	37	1.0		676	179	1.0	149	59	1.0	
Quartile 4 (\geq 2.65 – 16.37)	130	40	1.0 (0.7 – 1.6)	144	49	1.2 (0.7 – 2.1)	<i>P</i> = 0.669	150	45	1.2 (0.8 – 1.9)	124	44	0.9 (0.6 – 1.6)	<i>P</i> = 0.490
DCAN														
Quartile 1 – 3 (<2.47)	700	202	1.0	125	37	1.0		677	180	1.0	148	59	1.0	
Quartile 4 (\geq 2.47 – 16.36)	125	39	1.0 (0.6 – 1.5)	149	49	1.0 (0.6 – 1.8)	<i>P</i> = 0.863	149	44	1.1 (0.7 – 1.7)	125	44	0.9 (0.5 – 1.5)	<i>P</i> = 0.525

Note: Risk factors included in the adjusted regression model are prematurity, mother’s pre-pregnancy BMI, preeclampsia during pregnancy, gestational diabetes, uterine bleeding at the beginning of the pregnancy, nulliparity, mother’s height, age, and level of education, marital status, maternal alcohol consumption during the third trimester of pregnancy, exposure to second-hand smoke at home during pregnancy, indoor pool attendance during third trimester of pregnancy, and daily-absorbed dose of THMs and HAAs.

Appendices

Assessment of Multiroute Exposure to HAs and HANs

Ingestion. Bottled water was excluded from our analyses, as it does not contribute to exposure. The index representing daily-absorbed dose (expressed in $\mu\text{g}/\text{day}$) for HAs and HANs took into account the impact of water treatment on their respective concentration in the tap water ingested by each participant, as well as the contribution of bathing and showering to total exposure (see Eq. A.1, A.2 and A.3).

HAN exposure from beverages made from boiled, or filtered water (using point-of-use filtration systems) was excluded from the analyses because these treatment methods can severely reduce its concentration [1-5]. For the same reason, exposure to HA from beverages made from boiled water was not included, but a 30% removal rate was applied to beverages made from filtered water [1-5].

Inhalation. Similarly, volatile DBPs can be absorbed by inhalation during showers and baths. According to Krishnan and Carrier (2008) [6], inhalation may be considered if the air-water concentration ratio (Fair-water) for the compound concentration is greater than 0.00063, as this route of exposure would then account for at least 10% of the daily ingested dose [6, 7]. Fair-water values calculated for HANs were all below 0.00063 (Table A.3.) – for this reason, this route of exposure to HANs was not included in our analyses. Table A.3. indicates that with the exception of bromochloroacetaldehyde, the Fair-water values calculated for HAs were all below 0.00063. For this reason, this route of exposure to HAs was also excluded from our analyses. Fair-water calculation can be found in a Health Canada report previously published (see Eq. A.4.) [7]. Kaw values required for its calculation were obtained from public databases [8, 9] as well as from an EPA report [8-10].

Percutaneous absorption. Dermal exposure to a chemical compound during showers or baths is deemed important if the skin permeability coefficient (K_p) for this chemical is greater than 0.024 cm/h, as this particular route would then account for more than 10% of the oral ingestion of this compound [6]. K_p values for HANs were obtained in a study led by Trabaris et al. [11] (see Table A.3). Most K_p values for HANs exceeded the 10% threshold, thus justifying their inclusion in the overall HAN daily absorbed dose estimation. On the other hand, skin permeability coefficient (K_p) for CH (the only HAs for which the K_p value was available) was below the 0.024 cm/h

threshold ($K_p = 1,70E-03$ cm/h [11]), therefore this route of exposure was excluded for overall multi-route exposure assessment to HAs.

Final Equations for Estimating the Total Daily-Absorbed Dose of HAs and HANs from Multi-route Exposure

Eq. A.1. HA total daily-absorbed dose (μg) = dose from cold beverages (μg)

Eq. A.2. HAN total daily-absorbed dose (μg) = dose from cold beverages (μg)
+ dose absorbed percutaneously during showers (μg)

Eq. A.3. Dose from cold beverages (μg) = $\text{Vol} \times (C_{\text{water}} \times F_c)$

where:

- Vol = Ingested volume of cold beverages (L)
- C_{water} = concentration of each DBP in participant's tap water;
- F_c = correction factor: [$F_c = 0$ for HAs and HANs if water was boiled before consumption; $F_c = 0$ for HANs and $F_c = 0.70$ for HAs if the water was filtered (100% and 30% concentration reduction, respectively); $F_c = 1$ if the water is treated using another method (no reduction in the concentration is assumed)]

Eq. A.4. $F_{\text{air-water}} = (0.61 \times K_{\text{aw}}) / (1 + (80.25 \times K_{\text{aw}}))$

where:

- K_{aw} is the unitless Henry's law constant of 3.3×10^{-5} at 25°C [7].

Tables

Table A.1. – Detection Limit (DL) for the Analyzed HA and HAN Species

DBPs	DL ($\mu\text{g/L}$)
HAs	
Bromochloroacetaldehyde	0.05
Bromodichloroacetaldehyde	0.04
CH	0.06
Chlorodibromoacetaldehyde	0.06
Dibromoacetaldehyde	0.05
Dichloroacetaldehyde	0.07
Tribromoacetaldehyde	0.10
HANs	
Bromochloroacetonitrile	0.06
Dibromoacetonitrile	0.05
DCAN	0.05
TCAN	0.04

Table A.2. – Proportion (%) of HA and HAN Measurements Below the DL in Each Drinking Water Distribution System

DBPs	Distribution System								
	(% of total samples)								
Compound	A (5)	B (9)	C (13)	D (6)	E (8)	F (2)	G (38)	H (12)	I (7)
HAs									
Bromochloroacetaldehyde	100	81	100	100	0	0	38	0	0
Bromodichloroacetaldehyde	23	3	0	31	0	0	6	0	0
CH	0	0	0	0	0	0	6	0	0
Chlorodibromoacetaldehyde	100	86	100	98	8	9	22	0	5
Dibromoacetaldehyde	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Dichloroacetaldehyde	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tribromoacetaldehyde	100	100	97	100	100	100	100	100	100
HANs									
Bromochloroacetonitrile	100	56	100	100	11	8	17	0	2
Dibromoacetonitrile	100	95	100	100	90	100	100	20	88
DCAN	0	0	0	0	0	0	3	0	0
TCAN	97	100	98	100	100	100	100	100	98

Table A.3. – $F_{\text{air-water}}$ and K_p Values for HAs and HANs

DBPs	K_p^a	$F_{\text{air-water}}$
HAs		
Bromochloroacetaldehyde	N/A	6,43E-04
Bromodichloroacetaldehyde	N/A	2,47E-05
CH	1.70E-03	1,46E-07
Chlorodibromoacetaldehyde	N/A	8,08E-06
Dibromoacetaldehyde	N/A	4,72E-04
Dichloroacetaldehyde	N/A	2,09E-04
Tribromoacetaldehyde	N/A	2,65E-06
HANs		
Bromochloroacetonitrile	4.40E-02	3,15E-05
Dibromoacetonitrile	4.80E-02	1,03E-05
DCAN	4.00E-02	9,55E-05
TCAN	4.20E-03	3,40E-05

a – K_p have been estimated Trabaris et al. [11]

Table A.4. – Distribution of DBP Concentrations in Tap Water and Absorbed Doses by Participating Control Mothers (n = 1,100), during the Third Trimester

CBPs	Mean (SD)	25 th percentile	Median	75 th percentile	Range
Total HA concentration ($\mu\text{g/L}$)	9.00 (5.74)	4.90	8.20	11.30	33.60
dose ($\mu\text{g/day}$)	9.14 (10.00)	2.40	6.41	12.71	91.50
Total HAN concentration ($\mu\text{g/L}$)	1.86 (1.02)	1.15	1.54	2.43	4.95
dose ($\mu\text{g/day}$)	1.95 (2.15)	0.40	1.28	2.65	16.36
Total THM concentration ($\mu\text{g/L}$)	51.8 (39.4)	24.9	37.4	62.0	232.8
dose ($\mu\text{g/day}$)	170.4 (170.2)	67.7	113.1	216.7	1871.5
Total HAA concentration ($\mu\text{g/L}$)	40.4 (38.8)	17.0	25.8	47.2	199.2
dose ($\mu\text{g/day}$)	31.7 (50.0)	3.4	15.3	365	398.2

Table A.5. – Spearman Partial Correlation Coefficients Between DBP Classes Concentrations in Participant's Tap Water

DBPs	HAN	THM	HAA
HA	0.4 ($P < 0.0001$)	0.2 ($P < 0.0001$)	0.1 ($P = 0.0294$)
HAN		0.3 ($P < 0.0001$)	-0.1 ($P < 0.0001$)
THM			0.8 ($P < 0.0001$)

Note : Identical results were obtained when HAs and HANs modeled using THMs and HAAs were excluded from the analyses

References

1. Dixon, K.L. and R.G. Lee. Disinfection by-products control: a survey of American system treatment plants. in American Water Works Association Annual Conference. 1991. Denver, Co: American Water Works Association
2. Hartman, D.J. and et al. Controlling by-products precursor removal by GAC and alum coagulation. in Water research for a new decade. Proceedings of the American Water Works Association Annual Conference. 1991. Dever, CO: American Water Works Association
3. Santé Canada, Document de conseils sur l'hydrate de chloral dans l'eau potable. 2008.
4. Lykins, B.W., et al. Controlling Disinfection By-products with Alternative Disinfectants. in Water research for the new decade. Proceedings of the American Water Works Association Annual Conference. 1991. Denver, CO: American Water Works Association
5. Krasner, S.W. and J.M. Wright, The effect of boiling water on disinfection by-product exposure. *Water Res*, 2005. 39(5): p. 855-64.
6. Krishnan, K. and R. Carrier, Approaches for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing guideline values for drinking water contaminants. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2008. 26(3): p. 300-16.
7. Health Canada, Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document N-Nitrosodimethylamine (NDMA). 2011.
8. Toxnet (Toxicology Data Network). [cited 2012 December 10th]; Available from: <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
9. ChemSpider (The Free Chemical Database). 2012; Available from: <http://www.chemspider.com>.
10. Environmental Protection Agency (EPA), Contribution of Wastewater to DBP Formation. 2008.
11. Trabaris, M., J.D. Laskin, and C.P. Weisel, Percutaneous absorption of haloacetonitriles and chloral hydrate and simulated human exposures. *J Appl Toxicol*, 2012. 32(6): p. 387-94.

Chapitre 5 – Discussion et conclusion

5.1 Interprétation des résultats

Nos résultats ne suggèrent pas de lien évident entre une exposition maternelle à de faibles concentrations de HAD ou HAN au robinet pendant le troisième trimestre de la grossesse, et le RCIU chez les nouveau-nés. Dans cette étude, aucune association n'a été observée lorsque l'estimation de l'exposition se faisait par le biais des doses quotidiennes absorbées. De même, aucune association n'a été observée lorsque le composé le plus prévalent pour chaque classe de SPD a été étudié séparément (hydrate de chloral et dichloroacétonitrile, respectivement).

Nous tenons néanmoins à souligner la faible association entre les HAD bromés et le PPAG (OR = 1,4 [IC = 0,9 – 2,1]). Bien que l'association obtenue ne soit pas statistiquement significative, certaines études ont suggéré que les composés bromés avaient une toxicité plus élevée que leurs homologues chlorés, et la valeur du rapport de cote est conforme aux conclusions d'autres études portant sur les effets néfastes des composés bromés sur la croissance fœtale (Nieuwenhuijsen et al., 2000; United States Environmental Protection Agency, 2000a).

À en juger par le manque général de signification statistique des termes d'interaction, la présence simultanée des SPD émergents et des composés réglementés ne semble pas modifier leur effet respectif sur le risque de PPAG. Toutefois, l'association entre les SPD émergents (HAD et HAN) semblait diminuer lorsque les SPD faisant l'objet d'un suivi réglementaire (THM et AHA) étaient dans la catégorie d'exposition élevée, par opposition à la catégorie de référence. D'ailleurs, une diminution statistiquement significative du risque de PPAG a été observée pour les participantes simultanément exposées à une concentration en hydrate de chloral dépassant le troisième quartile d'exposition, et à une concentration des composés réglementés dépassant les niveaux recommandés. On soupçonne donc la présence d'un biais de confusion résiduel qui pourrait être causé par une classification trop imprécise du niveau d'exposition des SPDs réglementés. Aucune interaction statistique n'a été observée lorsque l'exposition aux SPD était mesurée par la dose quotidienne absorbée – qui est en soi une mesure d'exposition beaucoup plus précise.

Les études épidémiologiques précédentes indiquent que les associations entre les SPD et les retards de développement intra-utérins sont généralement très faibles (Grellier et al., 2010). Dans notre

étude, seuls les acides haloacétiques étaient associés de manière statistiquement significative avec le RCIU. Ces composés faisaient partie des covariables incluses dans notre modèle de régression logistique, et une association positive a été observée entre ceux-ci et le RCIU (OR = 1,5 [IC = 1,1 – 2,1]). Un résultat similaire avait été observé à l'issue d'une étude précédente portant sur l'échantillon global dont provenaient nos participantes (OR = 1,4 [IC = 1,0 – 1,8]) (Levallois et al., 2012), et il est en accord avec ce qui est retrouvé ailleurs dans la littérature (Graves et al., 2001; Hinckley et al., 2005; Rivera-Nunez & Wright, 2013).

Les problèmes développementaux associés aux HAD et aux HAN chez les fœtus de rats et rapportés dans la littérature ont majoritairement été observés suite à des expositions élevées. Par exemple, les doses à partir desquelles un effet était observé variaient de 50 à 55 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ pour l'hydrate de chloral, et de un à 25 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ pour le trichloroacétonitrile et le bromochloroacétonitrile (Borzelleca & Carchman, 1982; Christ et al., 1995; Christ et al., 1996; Kallman et al., 1984; Klinefelter et al., 1995; Saillenfait et al., 1995; M. K. Smith et al., 1987; M. K. Smith et al., 1988). La population étudiée était exposée à une dose moyenne de 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ (ce qui correspond à 0,93 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ chez les rats (Center for Drug Evaluation and Research, 2002)) pour l'ensemble des HAD, et de 0,03 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ (équivalent à 0,19 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ chez les rats (Center for Drug Evaluation and Research, 2002)) pour l'ensemble des HAN³. En moyenne, les participantes exposées au quatrième quartile de la dose absorbée étaient exposées à 0,31 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ (équivalent de 1,91 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ chez les rats (Center for Drug Evaluation and Research, 2002) pour l'ensemble de HAD, et de 0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ (équivalent de 0,49 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{-jour}$ chez les rats (Center for Drug Evaluation and Research, 2002)) pour l'ensemble des HAN³. Dans cette étude, environ 17 % des participantes³ consommaient de l'eau traitée par filtration ou par ébullition à leur domicile. Or, il a été démontré que ces méthodes contribuaient de manière efficace à réduire la concentration des HAD et de HAN. Ainsi, la faible exposition de la population étudiée pourrait être l'une des raisons pour lesquelles aucun effet n'a été observé chez les participantes.

Parmi les facteurs de risque inclus dans les analyses, le niveau d'éducation de la mère, sa taille, son âge, son IMC pré-grossesse, la prééclampsie, la nulliparité et l'exposition maternelle à la fumée secondaire à la maison durant la grossesse ont été positivement associés au RCIU ($P < 0,05$). En revanche, le tabagisme actif n'était pas associé avec le RCIU et cette variable n'a eu aucun effet

³ Exposition basée sur les témoins

confondant dans notre modèle. La plupart des études s'intéressant au RCIU ont contrôlé l'effet potentiellement confondant de ces facteurs de risque du RCIU.

5.2 Forces de l'étude

La grande taille de l'échantillon a permis d'obtenir une certaine précision au niveau de l'estimation de l'exposition de notre population cible. D'ailleurs, les neuf réseaux de surface sur lesquels portait notre étude fournissent un approvisionnement en eau potable à environ 500 000 habitants de la ville de Québec, soit 95 % de sa population totale.

Une attention particulière a été portée à l'évaluation de l'exposition aux SPD. La classification erronée de l'exposition engendrée par l'utilisation de données régionales a été atténuée grâce à l'utilisation d'une méthode d'estimation de la concentration des SPD au domicile qui tenait compte de leur variabilité spatiale et temporelle. La capacité à tenir compte des fluctuations saisonnières était un atout particulièrement important, dans la mesure où la région étudiée est sujette à d'importantes variations climatiques au cours de l'année.

L'exposition multiroute à des SPD lors des activités liées à l'eau fait l'objet de préoccupations croissantes (Arbuckle et al., 2002; Grellier et al., 2010; Tardiff et al., 2006), et il a été démontré que l'utilisation de savons et d'autres surfactants pouvait aussi contribuer à la perméabilité cutanée à certains des composés que nous étudions (Trabaris et al., 2012a). Nous avons donc jugé important d'estimer la contribution de l'absorption cutanée et de l'inhalation des SPD lors des bains et des douches par rapport à l'exposition par ingestion – et de déterminer si celle-ci devait être incluse dans le calcul de la dose totale. L'utilisation de la méthodologie du L-eq proposée par Krishnan et al. (Krishnan & Carrier, 2008) nous a permis de déterminer que l'absorption cutanée des HAN lors des bains et douches pouvait contribuer de façon significative à l'exposition totale (≥ 10 % de la dose ingérée) et devait donc être incluse dans le calcul de la dose absorbée par nos participantes.

Enfin, certaines des informations que notre questionnaire visait à recueillir portaient sur des données sensibles (revenu, consommation de drogues, etc.), et le recours à une entrevue téléphonique assistée par ordinateur a sans doute permis à nos participantes de se sentir plus à l'aise et par conséquent de prévenir un éventuel biais de désirabilité sociale (Islam et al., 2012; Le & Vu, 2012).

L'inclusion d'un large éventail de facteurs de risque du RCIU a permis de consolider la validité de nos résultats, grâce au contrôle des facteurs de confusion potentiels.

5.3 Limites de l'étude

Notre étude a été contrainte à des limites ayant pu mener à des erreurs de classement aléatoires au niveau de la mesure de l'exposition aux SPD chez les cas et les témoins. En effet, bien que la majeure partie de la croissance du fœtus se déroule au cours du troisième trimestre de la grossesse, des RCIU peuvent également survenir au cours des deux premiers trimestres. De plus, nos résultats ne tiennent pas compte de l'exposition pendant cette période, qui pourrait être considérablement différente de l'exposition au cours du troisième trimestre en raison de variations de concentration en SPD causées par des changements de température. D'autre part, même si le biais de rappel a été minimisé par le fait que les participantes ont été interrogées relativement peu de temps après avoir donné naissance, un questionnaire administré rétrospectivement est un instrument comportant des imprécisions inhérentes pouvant mener à une classification erronée de l'exposition. De telles erreurs sont inévitables lors de la collecte de certains paramètres utilisés dans le calcul de la dose d'exposition, comme la consommation quotidienne d'eau et le temps passé sous la douche. Ces derniers sont basés sur le jugement de chaque participante et ne peuvent donc pas être estimés avec précision, contribuant ainsi à l'augmentation de la variabilité lorsque la dose absorbée est utilisée comme indicateur d'exposition. En outre, les analyses des échantillons d'eau n'étaient pas disponibles pour le mois de février 2007, or l'hiver est la saison où les concentrations de nos SPD ont le plus fluctué. De même, les THM et AHA ont été utilisés pour estimer les concentrations en HAD et HAN là où aucun site d'échantillonnage n'était disponible. Or, la vaste étendue ($> 200 \mu\text{g/L}$) des concentrations en THM et en AHA estimées au robinet reflète l'importante variabilité de ces classes de composés, tandis que la variation des concentrations estimées pour les HAD et les HAN étaient beaucoup plus restreintes. Par conséquent, il est possible que la formation des THM et des AHA dépende de facteurs qui ne jouent pas de rôle majeur dans la formation des HAD et des HAN, ou que les sources d'eau alimentant les réseaux étudiés ont un impact plus fort sur la formation des THM et AHA que sur celle des HAD et des HAN. Le biais engendré par de telles limites est également de nature non différentielle. Le regroupement des composés selon leur classe respective a inévitablement contribué à diluer leur effet individuel, ce qui masquerait une association potentielle avec le RCIU. Par ailleurs, l'impact de l'ébullition et de la filtration sur la concentration dans l'eau était inconnu pour plusieurs des composés formant chacune des classes de SPD, et des inférences

ont dues être faites afin de tenir compte de l'effet de ces méthodes de traitement (pour plus de détails, voir Chapitre 4, point A.1.). Néanmoins, cette perte d'information non différentielle ne concernait que nos composés les moins prévalents. Finalement, les coefficients d'absorption individuels pour chaque classe de SPD n'étaient pas disponibles, et nous avons choisi d'attribuer à nos participantes une valeur normalisée utilisée dans des études précédentes portant sur des SPD plus communs (Krishnan, 2003b). Procéder de la sorte a inévitablement mené à des erreurs de mesure non différentielles au niveau de l'estimation de l'exposition cutanée aux SPD, lors des bains et douches. Il est important de noter que les erreurs de classement de l'exposition mentionnées précédemment avaient la même probabilité pour les cas et les témoins, ce qui mènerait ultimement à un affaiblissement de l'association (OR) mesurée entre les SPD et le RCIU.

Bien que des SPD aient été retrouvés dans l'eau des piscines par d'autres chercheurs, la méthodologie du L-eq n'a pas pu être utilisée pour estimer l'exposition cutanée de nos participantes lors de la fréquentation d'une piscine couverte, car les concentrations retrouvées dans la littérature pour ce type de piscines variaient de manière trop importante (Tableau 5). En outre, nous n'avons pas été en mesure d'utiliser la $F_{\text{air-eau}}$ (valeur utilisée dans le calcul du L-eq) afin d'évaluer l'exposition par inhalation aux HAD et aux HAN chez les nageuses, car de nombreux paramètres nécessaires à son calcul diffèrent entre les piscines, et ceux-ci nous étaient inconnus au moment de notre étude. Bien que le faible potentiel de volatilité de nos composés limite la probabilité d'une telle exposition (United States Environmental Protection Agency, 2000c; World Health Organization, 2004), une variable représentant la fréquence de l'utilisation d'une piscine intérieure a été incluse dans notre modèle de régression logistique. Compte tenu de la rareté des études portant sur les concentrations des SPD dans les piscines extérieures, ces dernières n'ont pas été prises en compte dans nos analyses.

5.4 Conclusion

Il s'agit de la première étude portant sur l'effet d'une exposition aux HAD et aux HAN pendant la grossesse et le RCIU. L'interaction entre l'exposition à ces SPD non réglementés et les SPD faisant déjà l'objet d'un contrôle réglementaire (THM et AHA) a également été évaluée dans le cadre d'analyses exploratoires. Aucun lien évident n'a été observé entre les HAD, les HAN et le RCIU. Globalement, les SPD émergents ne semblaient pas interagir avec les SPD réglementés aux concen-

trations retrouvées dans l'eau – bien qu'une interaction statistique ait été détectée entre l'hydrate de chloral et ces derniers.

Plusieurs leçons peuvent être tirées de cette étude. En effet, nos résultats suggèrent que l'exposition aux SPD ne peut être représentée avec précision en se basant uniquement sur des estimations de concentration. Nos résultats indiquent aussi que les habitudes personnelles de consommation d'eau et les caractéristiques individuelles peuvent avoir un effet sur la dose de HAD et de HAN absorbée par le corps. Pourtant, les mécanismes biologiques des HAD et des HAN sur le développement fœtal n'ont pas encore fait l'objet d'études approfondies, et la plupart des publications ont seulement porté sur les composés les plus répandus (dichloroacétonitrile et hydrate de chloral). Leur absorption chez l'homme devrait être davantage étudiée, afin d'augmenter la précision de l'estimation de l'exposition dans le cadre d'études épidémiologiques. Ceci pourrait être fait par le biais de modèles pharmacocinétiques. Dans la mesure du possible, ces études devraient également tenir compte de la concentration des SPD pour les participantes qui pratiquent la natation en piscine couverte. De plus, nos résultats suggèrent que les composés faisant déjà l'objet d'un suivi réglementaire devraient être considérés dans les études portant sur l'effet des composés émergents dont l'effet sur les troubles de croissance intra-utérine est moins bien documenté. En effet, ceux-ci pourraient modifier l'association entre les composés émergents et se doivent donc d'être inclus dans les modèles de régression. Finalement, ces études devraient être idéalement menées dans des populations soumises à des niveaux d'exposition plus élevés, afin de favoriser la détection d'une association significative.

Références

- Agence de la santé publique du Canada. (2011). Le guide pratique d'une grossesse en santé. from <http://www.phac-aspc.gc.ca/hp-gs/pdf/hpguide-fra.pdf>
- Ahmed, A. E., Jacob, S., Campbell, G. A., Harirah, H. M., Perez-Polo, J. R., & Johnson, K. (2005). Fetal origin of adverse pregnancy outcome: the water disinfectant by-product chloroacetonitrile induces oxidative stress and apoptosis in mouse fetal brain. *Brain Res Dev Brain Res*, *159*(1), 1-11. doi: 10.1016/j.devbrainres.2005.05.008
- Alexander, G. R., Kogan, M. D., & Himes, J. H. (1999). 1994-1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender. *Matern Child Health J*, *3*(4), 225-231.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. (2012). *Documentation of the TLV's and BEI's 7th Edition. Chloroacetaldehyde* Cincinnati, OH, United States.
- Andelman, J. B. (1985). Inhalation exposure in the home to volatile organic contaminants of drinking water. *Sci Total Environ*, *47*, 443-460.
- Anderson, L. M., Giner-Sorolla, A., & Ebeling, D. (1978). Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, *19*(2), 311-327.
- Andres, R. L., & Day, M. C. (2000). Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol*, *5*(3), 231-241. doi: 10.1053/siny.2000.0025
- Anyebuno, M. A., & Rosenfeld, C. R. (1991). Chloral hydrate toxicity in a term infant. *Dev Pharmacol Ther*, *17*(1-2), 116-120.
- Arbuckle, T. E., Hrudey, S. E., Krasner, S. W., Nuckols, J. R., Richardson, S. D., Singer, P., . . . Waller, K. (2002). Assessing exposure in epidemiologic studies to disinfection by-products in drinking water: report from an international workshop. *Environ Health Perspect*, *110 Suppl 1*, 53-60.
- Bamberg, C., & Kalache, K. D. (2004). Prenatal diagnosis of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*, *9*(5), 387-394. doi: 10.1016/j.siny.2004.03.007
- Barr, D. B., Landsittel, D., Nishioka, M., Thomas, K., Curwin, B., Raymer, J., . . . Ryan, P. B. (2006). A survey of laboratory and statistical issues related to farmworker exposure studies. *Environ Health Perspect*, *114*(6), 961-968.
- Bateman, D. A., Ng, S. K., Hansen, C. A., & Heagarty, M. C. (1993). The effects of intrauterine cocaine exposure in newborns. *Am J Public Health*, *83*(2), 190-193.
- Baudisch, C., Pansch, G., Prösch, J., & Puchert, W. (1997). Determination of Volatile Halogenated Hydrocarbons in Chlorinated Swimming Pool Water.
- Baytak, D., Sofuoglu, A., Inal, F., & Sofuoglu, S. C. (2008). Seasonal variation in drinking water concentrations of disinfection by-products in IZMIR and associated human health risks. *Sci Total Environ*, *407*(1), 286-296. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.08.019
- Benoit, F. M., LeBel, G. L., & Jay, B. (2000). *Evaluation of remedial actions to reduce the levels of chlorinated disinfection by-products in drinking water at the point of use*. Paper presented at the 9th National Conference on Drinking Water, Regina, Saskatchewan, Canada.
- Bernstine, J. B., Meyer, A. E., & Bernstine, R. L. (1956). Maternal blood and breast milk estimation following the administration of chloral hydrate during the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, *63*(2), 228-231.
- Bernstine, J. B., Meyer, A. E., & Hayman, H. B. (1954). Maternal and foetal blood estimation following the administration of chloral hydrate during labour. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, *61*(5), 683-685.

- Bielmeier, S. R., Best, D. S., Guidici, D. L., & Narotsky, M. G. (2001). Pregnancy loss in the rat caused by bromodichloromethane. *Toxicol Sci*, 59(2), 309-315.
- Bingol, N., Fuchs, M., Diaz, V., Stone, R. K., & Gromisch, D. S. (1987). Teratogenicity of cocaine in humans. *J Pediatr*, 110(1), 93-96.
- Bonatti, S., Cavalieri, Z., Viaggi, S., & Abbondandolo, A. (1992). The analysis of 10 potential spindle poisons for their ability to induce CREST-positive micronuclei in human diploid fibroblasts. *Mutagenesis*, 7(2), 111-114.
- Borzelleca, J. F., & Carchman, R. A. (1982). Effects of Selected Organic Drinking Water Contaminants on Male Reproduction. NC.: U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory, Research Triangle Park.
- Bove, F., Shim, Y., & Zeitz, P. (2002). Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect*, 110 Suppl 1, 61-74.
- Brazy, J. E., Grimm, J. K., & Little, V. A. (1982). Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr*, 100(2), 265-271.
- Brodsky, D., & Christou, H. (2004). Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med*, 19(6), 307-319. doi: 10.1177/0885066604269663
- Brown, H. S., Bishop, D. R., & Rowan, C. A. (1984). The role of skin absorption as a route of exposure for volatile organic compounds (VOCs) in drinking water. *Am J Public Health*, 74(5), 479-484.
- Bukowski, R. (2010). Stillbirth and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 53(3), 673-680. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181eba0db
- Bull, R. J., Meier, J. R., Robinson, M., Ringhand, H. P., Laurie, R. D., & Stober, J. A. (1985). Evaluation of mutagenic and carcinogenic properties of brominated and chlorinated acetonitriles: by-products of chlorination. *Fundam Appl Toxicol*, 5(6 Pt 1), 1065-1074.
- Bullock, W. H., & Ignacio J. S. (2006). A strategy for assessing and managing occupational exposures. *American Industrial Hygiene Association*.
- Catov, J. M., Nohr, E. A., Olsen, J., & Ness, R. B. (2008). Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol*, 112(2 Pt 1), 290-296. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817f589b
- Center for Drug Evaluation and Research. (2002). Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers: U.S. Food and Drug Administration
- ChemSpider (The Free Chemical Database). (2012). from <http://www.chemspider.com>
- Chen, H., Quandt, S. A., Grzywacz, J. G., & Arcury, T. A. (2011). A distribution-based multiple imputation method for handling bivariate pesticide data with values below the limit of detection. *Environ Health Perspect*, 119(3), 351-356. doi: 10.1289/ehp.1002124
- Chlorine Chemistry Division of the American Chemistry Council. (1997). Groundwater Disinfection: Chlorine's Role in Public Health. Retrieved June 13th, 2011, from <http://www.waterandhealth.org/drinkingwater/groundwater.html>
- Chowdhury, S., Champagne, P., & McLellan, P. J. (2009). Models for predicting disinfection byproduct (DBP) formation in drinking waters: a chronological review. *Sci Total Environ*, 407(14), 4189-4206. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.04.006
- Christ, S. A., Read, E. J., Stober, J. A., & Smith, M. K. (1995). The developmental toxicity of bromochloroacetonitrile in pregnant Long-Evans rats. *Int J Environ Health Res*, 5(2), 175 – 188.
- Christ, S. A., Read, E. J., Stober, J. A., & Smith, M. K. (1996). Developmental effects of trichloroacetonitrile administered in corn oil to pregnant Long-Evans rats. *J Toxicol Environ Health*, 47(3), 233-247. doi: 10.1080/009841096161762
- Clover, S. P., Goldenberg, R. L., Cutter, G. R., Hoffman, H. J., Davis, R. O., & Nelson, K. G. (1995). The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol*, 85(4), 625-630. doi: 10.1016/0029-7844(94)00437-I

- Cnattingius, S., Forman, M. R., Berendes, H. W., & Isotalo, L. (1992). Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*, *268*(7), 886-890.
- Cnattingius, S., Mills, J. L., Yuen, J., Eriksson, O., & Salonen, H. (1997). The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, *177*(1), 156-161.
- Colman, J., Rice, G. E., Wright, J. M., Hunter, E. S., 3rd, Teuschler, L. K., Lipscomb, J. C., . . . Narotsky, M. G. (2011). Identification of developmentally toxic drinking water disinfection byproducts and evaluation of data relevant to mode of action. *Toxicol Appl Pharmacol*, *254*(2), 100-126. doi: 10.1016/j.taap.2011.02.002
- Crebelli, R., Conti, G., Conti, L., & Carere, A. (1990). Chloroacetaldehyde is a powerful inducer of mitotic aneuploidy in *Aspergillus nidulans*. *Mutagenesis*, *5*(2), 165-168.
- Crosby, W. M. (1991). Studies in fetal malnutrition. *Am J Dis Child*, *145*(8), 871-876.
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., & et al. (2010). Fetal growth and development *Williams Obstetrics* (23 ed.). New-York, NY: McGraw-Hill.
- Daniel, F. B., Schenck, K. M., Mattox, J. K., Lin, E. L., Haas, D. L., & Pereira, M. A. (1986). Genotoxic properties of haloacetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. *Fundam Appl Toxicol*, *6*(3), 447-453.
- De Laat, J., Berne, F., Brunet, R., & Hue, C. (2009). Disinfection by-products in swimming pool water. A literature review. *Eur. j. water qual.*, *40*(2), 109-128.
- DeAngelo, A. B., Daniel, F. B., Most, B. M., & Olson, G. R. (1996). The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. *Toxicology*, *114*(3), 207-221.
- Divon, M. Y., & Weiner, Z. (1995). Ultrasound in twin pregnancy. *Semin Perinatol*, *19*(5), 404-412.
- Dixon, K. L., & Lee, R. G. (1991). *Disinfection by-products control: a survey of American system treatment plants*. Paper presented at the American Water Works Association Annual Conference, Denver, Co.
- Donzé, L. (2001). *L'imputation des données manquantes, la technique de l'imputation multiple, les conséquences sur l'analyse des données : l'enquête 1999 KOF/ETHZ sur l'innovation*. Paper presented at the Congrès annuel de la Société suisse d'économie et de statistique, Genève.
- Duffus, G. M., & MacGillivray, I. (1968). The incidence of pre-eclamptic toxemia in smokers and non-smokers. *Lancet*, *1*(7550), 994-995.
- Environmental Protection Agency. (2000). The History of Drinking Water Treatment.
- Environmental Protection Agency. (2006). Data quality assessment: statistical methods for practitioners, EPA QA/ G-9S.
- Environmental Protection Agency (EPA). (2008). Contribution of Wastewater to DBP Formation.
- Epstein, D. L., Nolen, G. A., Randall, J. L., Christ, S. A., Read, E. J., Stober, J. A., & Smith, M. K. (1992). Cardiopathic effects of dichloroacetate in the fetal Long-Evans rat. *Teratology*, *46*(3), 225-235. doi: 10.1002/tera.1420460306
- Faden, V. B., & Graubard, B. I. (1994). Alcohol consumption during pregnancy and infant birth weight. *Ann Epidemiol*, *4*(4), 279-284.
- Flegal, K. M., Harlan, W. R., & Landis, J. R. (1988a). Secular trends in body mass index and skinfold thickness with socioeconomic factors in young adult men. *Am J Clin Nutr*, *48*(3), 544-551.
- Flegal, K. M., Harlan, W. R., & Landis, J. R. (1988b). Secular trends in body mass index and skinfold thickness with socioeconomic factors in young adult women. *Am J Clin Nutr*, *48*(3), 535-543.
- Florentin, A., Hautemaniere, A., & Hartemann, P. (2011). Health effects of disinfection by-products in chlorinated swimming pools. *Int J Hyg Environ Health*, *214*(6), 461-469. doi: 10.1016/j.ijheh.2011.07.012

- Friis R. H. (2010). *Epidemiology 101*: Jones & Bartlett.
- Fulroth, R., Phillips, B., & Durand, D. J. (1989). Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child*, 143(8), 905-910.
- Furnus, C. C., Ulrich, M. A., Terreros, M. C., & Dulout, F. N. (1990). The induction of aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and chloral hydrate. *Mutagenesis*, 5(4), 323-326.
- George, E. L., Zenick, H., Manson, J., & Smith, M. K. (1985). Developmental studies of acetonitrile and haloacetonitriles in the Long-Evans rat. *Toxicologist*, 5, 458.
- George, M. H., Olson, G. R., Doerfler, D., Moore, T., Kilburn, S., & DeAngelo, A. B. (2002). Carcinogenicity of bromodichloromethane administered in drinking water to Male F344/N Rats and B6C3F1 mice. *Int J Toxicol*, 21(3), 219-230. doi: 10.1080/10915810290096351
- Ghidini, A., Salafia, C. M., & Pezzullo, J. C. (1997). Placental vascular lesions and likelihood of diagnosis of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 90(4 Pt 1), 542-545.
- Golfinopoulos, S. K., & Nikolaou, A. D. (2005). *Desalination*, 176, 13-24.
- Goodman Gilman, A., Rall, T. W., Nies, A. S., & Taylor, P. (1991). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Goodman and Gilman's. ed.). New York: Pergamon Press.
- Règlement sur la qualité de l'eau potable du Québec, révisé en 2012. Loi sur la qualité de l'environnement, juin 2001 (2012).
- Graves, C. G., Matanoski, G. M., & Tardiff, R. G. (2001). Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: a critical review. *Regul Toxicol Pharmacol*, 34(2), 103-124. doi: 10.1006/rtp.2001.1494
- Grellier, J., Bennett, J., Patelarou, E., Smith, R. B., Toledano, M. B., Rushton, L., . . . Nieuwenhuijsen, M. J. (2010). Exposure to disinfection by-products, fetal growth, and prematurity: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*, 21(3), 300-313. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181d61ffd
- Grote, N. K., Bridge, J. A., Gavin, A. R., Melville, J. L., Iyengar, S., & Katon, W. J. (2010). A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*, 67(10), 1012-1024. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.111
- Gruenwald, P. (1966). Growth of the human fetus. II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol*, 94(8), 1120-1132.
- Gu, Z. W., Sele, B., Jalbert, P., Vincent, M., Vincent, F., Marka, C., . . . Faure, J. (1981). Induction of sister chromatid exchange by trichloroethylene and its metabolites. *Toxicological European Research*, 3, 63-67.
- Haddad, S., Tardif, G. C., & Tardif, R. (2006). Development of physiologically based toxicokinetic models for improving the human indoor exposure assessment to water contaminants: trichloroethylene and trihalomethanes. *J Toxicol Environ Health A*, 69(23), 2095-2136. doi: 10.1080/15287390600631789
- Han, Z., Mulla, S., Beyene, J., Liao, G., McDonald, S. D., & Knowledge Synthesis, G. (2011). Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*, 40(1), 65-101. doi: 10.1093/ije/dyq195
- Hard, G. C., Boorman, G. A., & Wolf, D. C. (2000). Re-evaluation of the 2-year chloroform drinking water carcinogenicity bioassay in Osborne-Mendel rats supports chronic renal tubule injury as the mode of action underlying the renal tumor response. *Toxicol Sci*, 53(2), 237-244.
- Hard, G. C., & Butler, W. H. (1970). Cellular analysis of renal neoplasia: light microscope study of the development of interstitial lesions induced in the rat kidney by a single carcinogenic dose of dimethylnitrosamine. *Cancer Res*, 30(11), 2806-2815.

- Hartman, D. J., & et al. (1991). *Controlling by-products precursor removal by GAC and alum coagulation*. Paper presented at the Water research for a new decade. Proceedings of the American Water Works Association Annual Conference, Dever, CO.
- Haworth, J. C., Ellestad-Sayed, J. J., King, J., & Dilling, L. A. (1980). Fetal growth retardation in cigarette-smoking mothers is not due to decreased maternal food intake. *Am J Obstet Gynecol*, 137(6), 719-723.
- Health Canada. (2009). Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document—Chlorine: Water, Air and Climate Change Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada, Ottawa, Ontario.
- Heikkila, A., Tuomisto, T., Hakkinen, S. K., Keski-Nisula, L., Heinonen, S., & Yla-Herttuala, S. (2005). Tumor suppressor and growth regulatory genes are overexpressed in severe early-onset preeclampsia--an array study on case-specific human preeclamptic placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 84(7), 679-689. doi: 10.1111/j.0001-6349.2005.00814.x
- Heilmann, L., von Tempelhoff, G. F., & Pollow, K. (2003). Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost*, 9(2), 143-150.
- Helsel, D. R. (2005). *Nondetects and data analysis: Statistics for Censored Environmental Data*: John Wiley & Sons, Inc.
- Hewett, P., & Ganser, G. H. (2007). A comparison of several methods for analyzing censored data. *Annals of Occupational Hygiene*, 51(7), 611-632. doi: Doi 10.1093/Annhyg/Mem045
- Hewett, P., & Ganser, G. H. (2010). An Accurate Substitution Method for Analyzing Censored Data. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 7(4), 233-244.
- Hinckley, A. F., Bachand, A. M., & Reif, J. S. (2005). Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. *Environ Health Perspect*, 113(12), 1808-1813.
- Houlton, M. C., Marivate, M., & Philpott, R. H. (1981). The prediction of fetal growth retardation in twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 88(3), 264-273.
- Hrudey, S. E. (2009). Chlorination disinfection by-products, public health risk tradeoffs and me. *Water Res*, 43(8), 2057-2092. doi: 10.1016/j.watres.2009.02.011
- Institut national de santé publique du Québec. (2006). Proportion de naissances ayant un retard de croissance intra-utérine, zones urbaines et rurales, Québec 2000-2004. Retrieved July 8th, 2011, from <http://www.inspq.qc.ca/Santescopie/element.asp?NoEle=802>
- International Agency for Research on Cancer. (1978). Some N-Nitroso Compounds *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man* (Vol. 17, pp. 105). Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- International Agency for Research on Cancer. (1991a). Chlorinated drinking-water; Chlorination by-products; Some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* (Vol. 52 pp. 269 – 296). Lyon.
- International Agency for Research on Cancer. (1991b). Chlorinated drinking-water; Chlorination by-products; Some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* (Vol. 52, pp. pp. 269–296). Lyon.
- International Agency for Research on Cancer. (1995). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals (Vol. 63).
- International Agency for Research on Cancer. (2004). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic (Vol. 84).
- Islam, M. M., Topp, L., Conigrave, K. M., van Beek, I., Maher, L., White, A., . . . Day, C. A. (2012). The reliability of sensitive information provided by injecting drug users in a clinical setting: clinician-administered versus audio computer-assisted self-interviewing (ACASI). *AIDS Care*, 24(12), 1496-1503. doi: 10.1080/09540121.2012.663886

- Jacob, S., Abdel-Aziz, A. A., Shouman, S. A., & Ahmed, A. E. (1998). Effect of glutathione modulation of the distribution and transplacental uptake of 2-[14C]-chloroacetonitrile (CAN) quantitative whole-body autoradiographic study in pregnant mice. *Toxicol Ind Health, 14*(4), 533-546.
- Jacobsen, J. S., Perkins, C. P., Callahan, J. T., Sambamurti, K., & Humayun, M. Z. (1989). Mechanisms of mutagenesis by chloroacetaldehyde. *Genetics, 121*(2), 213-222.
- Jayne Klossner, N. (2005). Introductory Maternity Nursing (pp. 103): Lippincott Williams & Wilkins.
- Jin, Y., & al. (2010). Analysis of Lognormally Distributed Exposure Data with Repeated Measures and Values below the Limit of Detection Using SAS.
- Jo, W. K., Weisel, C. P., & Liroy, P. J. (1990). Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water. *Risk Anal, 10*(4), 575-580.
- Johnson, P. D., Dawson, B. V., & Goldberg, S. J. (1998). Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J Am Coll Cardiol, 32*(2), 540-545.
- Kallman, M. J., Kaempff, G. L., & Balster, R. L. (1984). Behavioral toxicity of chloral in mice: an approach to evaluation. *Neurobehav Toxicol Teratol, 6*(2), 137-146.
- Kim, H., Shim, J., & Lee, S. (2002). Formation of disinfection by-products in chlorinated swimming pool water. *Chemosphere, 46*(1), 123-130.
- Kim, Y. M., Harrad, S., & Harrison, R. M. (2002). Levels and sources of personal inhalation exposure to volatile organic compounds. *Environ Sci Technol, 36*(24), 5405-5410.
- King, W. D., Marrett, L. D., & Woolcott, C. G. (2000). Case-control study of colon and rectal cancers and chlorination by-products in treated water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 9*(8), 813-818.
- Klinefelter, G. R., Suarez, J. D., Roberts, N. L., & DeAngelo, A. B. (1995). Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reprod Toxicol, 9*(6), 571-578.
- Koudjonou, B., & LeBel, G. L. (2006). Haloogenated acetaldehydes: Analysis, stability and fate in drinking water. *Chemosphere, 64*, 795 - 802.
- Kozuki, N., Lee, A. C., Silveira, M. F., Sania, A., Vogel, J. P., Adair, L., . . . Child Health Epidemiology Reference Group Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working, G. (2013). The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health, 13*(Suppl 3), S2. doi: 10.1186/1471-2458-13-S3-S2
- Kramer, M. S. (1987). Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics, 80*(4), 502-511.
- Kramer, M. S. (1998). Socioeconomic determinants of intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr, 52 Suppl 1*, S29-32; discussion S32-23.
- Kramer, M. S., Platt, R. W., Wen, S. W., Joseph, K. S., Allen, A., Abrahamowicz, M., . . . Breart, G. (2001). A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics, 108*(2), E35.
- Krasner, S. W. (2009). The formation and control of emerging disinfection by-products of health concern. *Philosophical Transactions of the Royal Society a-Mathematical Physical and Engineering Sciences, 367*(1904), 4077-4095. doi: 10.1098/rsta.2009.0108
- Krasner, S. W., & Wright, J. M. (2005). The effect of boiling water on disinfection by-product exposure. *Water Res, 39*(5), 855-864. doi: 10.1016/j.watres.2004.12.006
- Krishnan, K. (2003a). Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes of exposure for developing drinking water guidelines for trihalomethanes (S. E. P. Water Quality and Health Bureau, Trans.): Health Canada.
- Krishnan, K. (2003b). Evaluation of the relative importance of dermal and inhalation routes of exposure for trichloroethylene (S. E. P. Water Quality and Health Bureau, Trans.): Health Canada.

- Krishnan, K., & Carrier, R. (2008). Approaches for evaluating the relevance of multiroute exposures in establishing guideline values for drinking water contaminants. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 26(3), 300-316. doi: 10.1080/10590500802343974
- Kulkarni, M. L., Kulkarni, B. M., & Nasser, P. U. (1995). Antenatal diagnosis of Grebe syndrome in a twin pregnancy by ultrasound. *Indian Pediatr*, 32(9), 1007-1011.
- Lam, S. K., To, W. K., Duthie, S. J., & Ma, H. K. (1992). Narcotic addiction in pregnancy with adverse maternal and perinatal outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 32(3), 216-221.
- Le, L. C., & Vu, L. T. (2012). Audio computer-assisted self interview compared to traditional interview in an HIV-related behavioral survey in Vietnam. *MEDICC Rev*, 14(4), 26-31.
- LeBel, G. L., & Benoit, F. M. (2000). *Chloral hydrate in Canadian drinking water*. Paper presented at the WQTC Conference, AWWA.
- LeBel, G. L., Jay, B., & Benoit, F. M. (2002). *Evaluation of filtration devices to reduce levels of chlorinated disinfection by-products (CDBPs) in drinking water at the point of use*. Paper presented at the 10th National Conference on Drinking Water, Halifax, Nova Scotia, Canada
- LeChevallier, M. W., Welch, N. J., & Smith, D. B. (1996). Full-scale studies of factors related to coliform regrowth in drinking water. *Appl Environ Microbiol*, 62(7), 2201-2211.
- Lee, J., Jun, M. J., Lee, M. H., Eom, S. W., & Zoh, K. D. (2010). Production of various disinfection byproducts in indoor swimming pool waters treated with different disinfection methods. *Int J Hyg Environ Health*, 213(6), 465-474. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.09.005
- Legay, C., Rodriguez, M. J., Miranda-Moreno, L., Serodes, J. B., & Levallois, P. (2011). Multi-level modelling of chlorination by-product presence in drinking water distribution systems for human exposure assessment purposes. *Environ Monit Assess*, 178(1-4), 507-524. doi: 10.1007/s10661-010-1709-8
- Legay, C., Rodriguez, M. J., Serodes, J. B., & Levallois, P. (2010). Estimation of chlorination by-products presence in drinking water in epidemiological studies on adverse reproductive outcomes: a review. *Sci Total Environ*, 408(3), 456-472. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.10.047
- Levallois, P., Gingras, S., Marcoux, S., Legay, C., Catto, C., Rodriguez, M., & Tardif, R. (2012). Maternal exposure to drinking-water chlorination by-products and small-for-gestational-age neonates. *Epidemiology*, 23(2), 267-276. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182468569
- Levene, M. I., Tudehope, D. I., & Thearle, M. J. (2000). *Essentials of neonatal medicine*: Wiley-Blackwell.
- Levesque, B., Ayotte, P., LeBlanc, A., Dewailly, E., Prud'Homme, D., Lavoie, R., . . . Levallois, P. (1994). Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans. *Environ Health Perspect*, 102(12), 1082-1087.
- Levesque, B., Ayotte, P., Tardif, R., Charest-Tardif, G., Dewailly, E., Prud'Homme, D., . . . Lavoie, R. (2000). Evaluation of the health risk associated with exposure to chloroform in indoor swimming pools. *J Toxicol Environ Health A*, 61(4), 225-243.
- Levesque, S., Rodriguez, M. J., Serodes, J., Beaulieu, C., & Proulx, F. (2006). Effects of indoor drinking water handling on trihalomethanes and haloacetic acids. *Water Res*, 40(15), 2921-2930. doi: 10.1016/j.watres.2006.06.004
- Lewis, C., Suffet, I. H., & Ritz, B. (2006). Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. *Am J Epidemiol*, 163(1), 38-47. doi: 10.1093/aje/kwj009
- Lewis, R. J. S. (1993). *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (12th ed.). New York, NY, United-States Van Nostrand Rheinhold Co.
- Liang, L., & Singer, P. C. (2003). Factors influencing the formation and relative distribution of haloacetic acids and trihalomethanes in drinking water. *Environ Sci Technol*, 37(13), 2920-2928.

- Lin, C. C., & Santolaya-Forgas, J. (1998). Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*, 92(6), 1044-1055.
- Lin, E. L., Daniel, F. B., Herren-Freund, S. L., & Pereira, M. A. (1986). Haloacetonitriles: metabolism, genotoxicity, and tumor-initiating activity. *Environ Health Perspect*, 69, 67-71.
- Lin, T. F., & Hoang, S. W. (2000). Inhalation exposure to THMs from drinking water in south Taiwan. *Sci Total Environ*, 246(1), 41-49.
- Ludwigs, U., Divino Filho, J. C., Magnusson, A., & Berg, A. (1996). Suicidal chloral hydrate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 34(1), 97-99.
- Lykins, B. W., Goodrich, J. A., Koffskey, W. E., & Griese, M. H. (1991). *Controlling Disinfection By-products with Alternative Disinfectants*. Paper presented at the Water research for the new decade. Proceedings of the American Water Works Association Annual Conference, Denver, CO.
- Lyman W. J., Reehl W. F., William F., & Hirsch R. D. (1990). *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Washington, DC: American Chemistry Society
- Mandrizzato, G. (2008). Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of Perinatal Medicine*, 36, 277-281.
- Mannschott, P., Erdinger, L., & Sonntag, H.-G. (1995). Halogenated organic compounds in swimming pool water. *Zbl. Hyg*, 197, 516-533.
- Marshall, A. J. (1977). Cardiac arrhythmias caused by chloral hydrate. *Br Med J*, 2(6093), 994.
- Martinelli, P., Grandone, E., Colaizzo, D., Paladini, D., Sciannone, N., Margaglione, M., & Di Minno, G. (2001). Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica*, 86(4), 428-431.
- Maulik, D. (2006). Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol*, 49(2), 228-235.
- Maxwell, N. I., Burmaster, D. E., & Ozonoff, D. (1991). Trihalomethanes and maximum contaminant levels: the significance of inhalation and dermal exposures to chloroform in household water. *Regul Toxicol Pharmacol*, 14(3), 297-312.
- Mayers, D. J., Hindmarsh, K. W., Sankaran, K., Gorecki, D. K., & Kasian, G. F. (1991). Chloral hydrate disposition following single-dose administration to critically ill neonates and children. *Dev Pharmacol Ther*, 16(2), 71-77.
- Menendez, C., Ordi, J., Ismail, M. R., Ventura, P. J., Aponte, J. J., Kahigwa, E., . . . Alonso, P. L. (2000). The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Infect Dis*, 181(5), 1740-1745. doi: 10.1086/315449
- Mercier Shanks, C., Serodes, J. B., & Rodriguez, M. J. (2013). Spatio-temporal variability of non-regulated disinfection by-products within a drinking water distribution network. *Water Res*, 47(9), 3231-3243. doi: 10.1016/j.watres.2013.03.033
- Mills, J. L., Graubard, B. I., Harley, E. E., Rhoads, G. G., & Berendes, H. W. (1984). Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA*, 252(14), 1875-1879.
- Minnes, S., Lang, A., & Singer, L. (2011). Prenatal tobacco, marijuana, stimulant, and opiate exposure: outcomes and practice implications. *Addict Sci Clin Pract*, 6(1), 57-70.
- Morris, R. D., Audet, A. M., Angelillo, I. F., Chalmers, T. C., & Mosteller, F. (1992). Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health*, 82(7), 955-963.
- Muller-Pillet, V., Joyeux, M., Ambroise, D., & Hartemann, P. (2000). Genotoxic activity of five haloacetonitriles: comparative investigations in the single cell gel electrophoresis (comet) assay and the ames-fluctuation test. *Environ Mol Mutagen*, 36(1), 52-58.
- Narotsky, M. G., Klinefelter, G. R., Goldman, J. M., Best, D. S., McDonald, A., Strader, L. F., . . . Simmons, J. E. (2013). Comprehensive assessment of a chlorinated drinking water concentrate in a rat multigenerational reproductive toxicity study. *Environ Sci Technol*, 47(18), 10653-10659. doi: 10.1021/es402646c

- Narotsky, M. G., Pegram, R. A., & Kavlock, R. J. (1997). Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats. *Fundam Appl Toxicol*, 40(1), 30-36.
- Nelson, M. A., & 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(1), 45-54.
- Nieuwenhuijsen, M. J., Smith, R., Golfopoulos, S., Best, N., Bennett, J., Aggazzotti, G., . . . Kogevinas, M. (2009). Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE. *J Water Health*, 7(2), 185-207. doi: 10.2166/wh.2009.073
- Nieuwenhuijsen, M. J., Toledano, M. B., Eaton, N. E., Fawell, J., & Elliott, P. (2000). Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med*, 57(2), 73-85.
- Nishie, K. (1983). Comparison of the effects of N-nitrosodimethylamine on pregnant and nonpregnant Holtzman rats. *Food Chem Toxicol*, 21(4), 453-462.
- Odegard, R. A., Vatten, L. J., Nilsen, S. T., Salvesen, K. A., & Austgulen, R. (2000). Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*, 96(6), 950-955.
- Odibo, A. O., Nelson, D., Stamilio, D. M., Sehdev, H. M., & Macones, G. A. (2006). Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*, 23(5), 325-328. doi: 10.1055/s-2006-947164
- Pallotto, E. K., & Kilbride, H. W. (2006). Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 49(2), 257-269.
- Patra, J., Bakker, R., Irving, H., Jaddoe, V. W., Malini, S., & Rehm, J. (2011). Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG*, 118(12), 1411-1421. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03050.x
- Pereira, M. A. (1996). Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol*, 31(2), 192-199.
- Perrard, M. H. (1985). Mutagenicity and toxicity of chloroethylene oxide and chloroacetaldehyde. *Experientia*, 41(5), 676-677.
- Platz, E., & Newman, R. (2008). Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol*, 32(3), 140-147. doi: 10.1053/j.semperi.2008.02.002
- Public Health Agency of Canada. (2013). Perinatal Health Indicators for Canada. Retrieved December 21st, 2014, from <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/phi-isp-2013-eng.php>
- Puchert, W. (1994). *Determination of volatile halogenated hydrocarbons in different environmental compartments as basis for the estimation of a possible pollution in West Pommerania*. (Dissertation), University of Bremen, Bremen.
- Raymer, J. H., Pellizzari, E., Childs, B., Briggs, K., & Shoemaker, J. A. (2000). Analytical methods for water disinfection byproducts in foods and beverages. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 10(6 Pt 2), 808-815.
- Reddy, U. M., Goldenberg, R., Silver, R., Smith, G. C., Pauli, R. M., Wapner, R. J., . . . Willinger, M. (2009). Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*, 114(4), 901-914. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b8f6e4
- Richardson, S. D. (2002). The role of GC-MS and LC-MS in the discovery of drinking water disinfection by-products. *J Environ Monit*, 4(1), 1-9.
- Richardson, S. D., Plewa, M. J., Wagner, E. D., Schoeny, R., & Demarini, D. M. (2007). Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutat Res*, 636(1-3), 178-242. doi: 10.1016/j.mrrev.2007.09.001
- Richardson, S. D., Thruston, A. D., Jr., Krasner, S. W., Weinberg, H. S., Miltner, R. J., Schenck, K. M., . . . Simmons, J. E. (2008). Integrated disinfection by-products mixtures research:

- comprehensive characterization of water concentrates prepared from chlorinated and ozonated/postchlorinated drinking water. *J Toxicol Environ Health A*, 71(17), 1165-1186. doi: 10.1080/15287390802182417
- Rivera-Nunez, Z., & Wright, J. M. (2013). Association of brominated trihalomethane and haloacetic acid exposure with fetal growth and preterm delivery in Massachusetts. *J Occup Environ Med*, 55(10), 1125-1134. doi: 10.1097/JOM.0b013e3182a4ffe4
- Rodriguez, M. J., Huard, M., & Serodes, J. B. (2004). Experimental study of the formation of chlorination by-products in potable water of Quebec City, Canada. *Bull Environ Contam Toxicol*, 72(1), 211-218. doi: 10.1007/s00128-003-0261-4
- Rodriguez, M. J., & Serodes, J. B. (2001). Spatial and temporal evolution of trihalomethanes in three water distribution systems. *Water Res*, 35(6), 1572-1586.
- Rodriguez, M. J., Serodes, J. B., & Levallois, P. (2004). Behavior of trihalomethanes and haloacetic acids in a drinking water distribution system. *Water Res*, 38(20), 4367-4382. doi: 10.1016/j.watres.2004.08.018
- Rodriguez, M. J., Vinette, Y., Serodes, J. B., & Bouchard, C. (2003). Trihalomethanes in drinking water of greater Quebec region (Canada): occurrence, variations and modelling. *Environ Monit Assess*, 89(1), 69-93.
- Romo, A., Carceller, R., & Tobajas, J. (2009). Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev*, 6 Suppl 3, 332-336.
- Rook, J. J. (1974). Formation of haloforms during chlorination of natural waters. *Water Treatment Examination*, 23, 234-243.
- Rosenberg, A. (2008). The IUGR newborn. *Semin Perinatol*, 32(3), 219-224. doi: 10.1053/j.semperi.2007.11.003
- Ross, M. G., & Beall, M. H. (2008). Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*, 32(3), 213-218. doi: 10.1053/j.semperi.2007.11.005
- Sadiq, R., & Rodriguez, M. J. (2004). Disinfection by-products (DBPs) in drinking water and predictive models for their occurrence: a review. *Sci Total Environ*, 321(1-3), 21-46. doi: 10.1016/j.scitotenv.2003.05.001
- Saillenfait, A. M., Langonne, I., & Sabate, J. P. (1995). Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. *Arch Toxicol*, 70(2), 71-82.
- Santé Canada. (2008). Document de conseils sur l'hydrate de chloral dans l'eau potable. Retrieved November 13th, 2014, from http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/chloral_hydrate-chloral/index-fra.php
- Santé Canada. (2009). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique – Le chlore. Retrieved August 12th, 2014, from <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/chlorite-chlorate/index-fra.php>
- SAS Institute Inc. (2008). SAS (Version 9.2). Cary, NC.
- Schmoyer, R. L., Beaucamp, J. J., Brandt, C. C., & al. (1996). Difficulties with the lognormal model in mean estimation and testing. *Environmental and Ecological Statistics*, 3, 81-97.
- Scientific Committee Group on Occupational Exposure Limits. (1999). Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (Vol. 28). Luxembourg: European Commission.
- Scott, A., Moar, V., & Ounsted, M. (1981). The relative contributions of different maternal factors in small-for-gestational-age pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 12(3), 157-165.
- Shah, P. S. (2010). Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89(7), 862-875. doi: 10.3109/00016349.2010.486827
- Shatkin, J. A., & Brown, H. S. (1991). Pharmacokinetics of the dermal route of exposure to volatile organic chemicals in water: a computer simulation model. *Environ Res*, 56(1), 90-108.

- She, N. (1997). Analyzing censored water quality data using a non-parametric approach. *Journal of the American Water Resources Association*(33), 615–624.
- Sing, K., Erickson, T., Amitai, Y., & Hryhorczuk, D. (1996). Chloral hydrate toxicity from oral and intravenous administration. *J Toxicol Clin Toxicol*, 34(1), 101-106.
- Slymen D. J., & Peyster de A. (1995). Hypothesis Testing with Values below Detection Limit in Environmental Studies. *Environmental Science and Technology*, 28(5), 898-902.
- Smith, G. C., Crossley, J. A., Aitken, D. A., Pell, J. P., Cameron, A. D., Connor, J. M., & Dobbie, R. (2004). First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA*, 292(18), 2249-2254. doi: 10.1001/jama.292.18.2249
- Smith, G. C. S., & Fretts, R. C. (2007). Stillbirth. *The Lancet*, 370, 1715–1725.
- Smith, J. R., & et al. (2010). Management of the Third Stage of Labor. Retrieved November 19th, 2011, from <http://emedicine.medscape.com/article/275304-overview>
- Smith, M. K., George, E. L., Zenick, H., Manson, J. M., & Stober, J. A. (1987). Developmental toxicity of halogenated acetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. *Toxicology*, 46(1), 83-93.
- Smith, M. K., Randall, J. L., Read, E. J., & Stober, J. A. (1989). Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat. *Teratology*, 40(5), 445-451. doi: 10.1002/tera.1420400506
- Smith, M. K., Randall, J. L., Read, E. J., & Stober, J. A. (1992). Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat. *Teratology*, 46(3), 217-223. doi: 10.1002/tera.1420460305
- Smith, M. K., Randall, J. L., Tocco, D. R., York, R. G., Stober, J. A., & Read, E. J. (1988). Teratogenic effects of trichloroacetonitrile in the Long-Evans rat. *Teratology*, 38(2), 113-120. doi: 10.1002/tera.1420380203
- Spinillo, A., Capuzzo, E., Piazzzi, G., Nicola, S., Colonna, L., & Iasci, A. (1994). Maternal high-risk factors and severity of growth deficit in small for gestational age infants. *Early Hum Dev*, 38(1), 35-43.
- Srinivas, S. K., Edlow, A. G., Neff, P. M., Sammel, M. D., Andrela, C. M., & Elovitz, M. A. (2009). Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension? *J Perinatol*, 29(10), 680-684. doi: 10.1038/jp.2009.83
- Stoler, J. M., Huntington, K. S., Peterson, C. M., Peterson, K. P., Daniel, P., Aboagye, K. K., . . . Holmes, L. B. (1998). The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood markers. *J Pediatr*, 133(3), 346-352.
- Stottmeister, E. (1998). *Disinfection by-products in German swimming pool waters*. Paper presented at the 2nd International Conference on Pool Water Quality and Treatment, School of Water Sciences, Cranfield University, Cranfield, UK.
- Stottmeister, E. (1999). Occurrence of disinfection by-products in swimming pool waters. *Umweltmedizinischer Informationsdienst*, 2, 21–29
- Symanski, E., Savitz, D. A., & Singer, P. C. (2004). Assessing spatial fluctuations, temporal variability, and measurement error in estimated levels of disinfection by-products in tap water: implications for exposure assessment. *Occup Environ Med*, 61(1), 65-72.
- Tardiff, R. G., Carson, M. L., & Ginevan, M. E. (2006). Updated weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products. *Regul Toxicol Pharmacol*, 45(2), 185-205. doi: 10.1016/j.yrtph.2006.03.001
- Teasdale, F. (1985). Histomorphometry of the human placenta in maternal preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 152(1), 25-31.
- Toxnet (Toxicology Data Network). Retrieved December 10th, 2012, from <http://toxnet.nlm.nih.gov>
- Trabaris, M., Laskin, J. D., & Weisel, C. P. (2012a). Effects of temperature, surfactants and skin location on the dermal penetration of haloacetonitriles and chloral hydrate. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 22(4), 393-397. doi: 10.1038/jes.2012.19

- Trabaris, M., Laskin, J. D., & Weisel, C. P. (2012b). Percutaneous absorption of haloacetonitriles and chloral hydrate and simulated human exposures. *J Appl Toxicol*, 32(6), 387-394. doi: 10.1002/jat.1657
- Travis, C. C., Land, M.L. (1990). Estimating the mean of data sets with nondetectable values. *Environmental Science and Technology*, 24(7), 961-962.
- Trevor M. Letcher (eds.). (2007). Developments and applications in solubility (1st ed., pp. p. 71): Royal Society of Chemistry.
- United States Department of Health and Human Services. (1990). The Health Benefits of Smoking Cessation: a Report of the Surgeon General.
- United States Environmental Protection Agency. (1981). Information Review #222 - Chloroacetaldehydes (pp. p.22).
- United States Environmental Protection Agency. (1995a). Determination of haloacetic acids and dalapon in drinking water by liquid-liquid extraction, derivatization and gas chromatography with electron capture detection. Method 552.2.: Cincinnati, Ohio: National center of environmental assessment, Office of research and development, U.S. EPA.
- United States Environmental Protection Agency. (1995b). Measurement of purgeable organic compounds in water by capillary column gas chromatography/mass spectrometry, revision 4.1. Method 524.2-1. (pp. 1-48). Cincinnati, Ohio: National center of environmental assessment, Office of research and development, U.S. EPA.
- United States Environmental Protection Agency. (1998a). *National primary drinking water regulations; disinfections: disinfectants and disinfection by-products; Final rule.* . (Federal Regist: 69390–69476. To be codified at 40 CFR Parts 9, 141, and 142.).
- United States Environmental Protection Agency. (1998b). Risk assessment guidance for superfund (RAGS) *In Human health evaluation manual, Interim draft* (Vol. I (part E, Supplemental guidance for dermal risk assessment), pp. A-31). Washington, D.C. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response.
- United States Environmental Protection Agency. (2000a). Conducting a Risk Assessment of Mixtures of Disinfection By-products (DBPs) for Drinking Water Treatment Systems.
- United States Environmental Protection Agency. (2000b). Integrated Risk Information System. Retrieved December 11th, 2011, from <http://www.epa.gov/iris/subst/0304.htm>
- United States Environmental Protection Agency. (2000c). Toxicological review of chloral hydrate.
- United States Environmental Protection Agency. (2009). Interim Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for Chloroacetaldehyde (O. o. P. P. a. t. P. a. T. Substances, Trans.) (pp. p.3).
- United States Environmental Protection Agency. (2011). A Summary of Publications on the Development of Mode-of-Action Information and Statistical Tools for Evaluating Health Outcomes from Drinking Water Disinfection By-Product (DBP) Exposures.
- Upadhyay, Biccha, R. P., Sherpa, M. T., Shrestha, R., & Panta, P. P. (2011). Association between maternal body mass index and the birth weight of neonates. *Nepal Med Coll J*, 13(1), 42-45.
- Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J. M. (2011). Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*, 7, 467-474. doi: 10.2147/VHRM.S20181
- Varvarigou, A. A. (2010). Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 23(3), 215-224.
- Ventura, S. J., Martin, J. A., Taffel, S., & et al. (1995). Advanced Report of Final Natality Statistics, 1993. *Monthly Vital Statistics Report* 44, pp 1–88.
- Villanueva, C. M., Cantor, K. P., Grimalt, J. O., Malats, N., Silverman, D., Tardon, A., . . . Kogevinas, M. (2007). Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol*, 165(2), 148-156. doi: 10.1093/aje/kwj364

- Villanueva, C. M., Fernandez, F., Malats, N., Grimalt, J. O., & Kogevinas, M. (2003). Meta-analysis of studies on individual consumption of chlorinated drinking water and bladder cancer. *J Epidemiol Community Health*, 57(3), 166-173.
- Weaver, W. A., Li, J., Wen, Y., Johnston, J., Blatchley, M. R., & Blatchley, E. R., 3rd. (2009). Volatile disinfection by-product analysis from chlorinated indoor swimming pools. *Water Res*, 43(13), 3308-3318. doi: 10.1016/j.watres.2009.04.035
- Weinberg, H. S., Pereira, V. R., Singer, P. C., & Savitz, D. A. (2006). Considerations for improving the accuracy of exposure to disinfection by-products by ingestion in epidemiologic studies. *Sci Total Environ*, 354(1), 35-42. doi: 10.1016/j.scitotenv.2004.12.016
- Weisel, C. P., & Jo, W. K. (1996). Ingestion, inhalation, and dermal exposures to chloroform and trichloroethene from tap water. *Environ Health Perspect*, 104(1), 48-51.
- White, G. C. (1986). The Handbook of Chlorination. In V. N. Reinhold (Ed.), (2nd ed., pp. 256-393). New-York.
- Whitehead, N., & Lipscomb, L. (2003). Patterns of alcohol use before and during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol*, 158(7), 654-662.
- Wilcox, M., Gardosi, J., Mongelli, M., Ray, C., & Johnson, I. (1993). Birth weight from pregnancies dated by ultrasonography in a multicultural British population. *BMJ*, 307(6904), 588-591.
- Williams, R. L., Creasy, R. K., Cunningham, G. C., Hawes, W. E., Norris, F. D., & Tashiro, M. (1982). Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*, 59(5), 624-632.
- Windham, G., & Fenster, L. (2008). Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*, 89(2 Suppl), e111-116; discussion e117. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.041
- Windham, G. C., & Osorio, A. M. (2007). Female reproductive toxicology. In L. J (Ed.), *Occup Environ Med* (4 ed.). Norwalk, CT: Appleton and Lange.
- Wolfe, G. W., Kaiser, L. B., Mowry, R. N., Klinefelter, G., Hunter, E. S., & Chapin, R. E. (1999). *Short term reproductive and developmental effects of tribromoacetic acid, bromochloroacetic acid, and bromodichloromethane in the S-D rat when administered in the drinking water*. Paper presented at the Society of Toxicology 38th Annual Meeting.
- World Health Organization. (1993). Guidelines for Drinking-Water Quality (2nd ed., Vol. 1).
- World Health Organization. (2000a). Concise International Chemical Assessment Document No. 25 Chloral Hydrate (pp. 4-5): International Programme on Chemical Safety.
- World Health Organization. (2000b). Disinfectants and disinfectant by-products.
- World Health Organization. (2004). Halogenated Acetonitriles in Drinking-water (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality).
- World Health Organization. (2008). Low birthweight newborns (percentage). Retrieved November 13th, 2011, from <http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html>
- World Health Organization. (2011). Guidelines for Drinking-water Quality (4th ed., pp. 485-486).
- Yu, Z., Han, S., Zhu, J., Sun, X., Ji, C., & Guo, X. (2013). Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(4), e61627. doi: 10.1371/journal.pone.0061627
- Zhang, J., & Bowes, W. A., Jr. (1995). Birth-weight-for-gestational-age patterns by race, sex, and parity in the United States population. *Obstet Gynecol*, 86(2), 200-208.

Annexe A – Autres approches statistiques visant à traiter les données sous la limite de détection

Méthodes de régression log-probit (LPR)

Cette méthode graphique part du postulat que les données environnementales observées sont en réalité issues d'un échantillonnage itératif de valeurs correspondant à une distribution log-normale (Travis, 1990) (une hypothèse que l'on retrouve régulièrement dans le domaine des sciences environnementales (Slymen D. J. & Peyster de A., 1995)). Les données situées au-dessus de la LD pourraient donc permettre de déterminer par extrapolation la forme de la courbe de distribution à partir de la moitié droite de celle-ci, et ainsi obtenir la valeur de certains paramètres tels que l'écart-type et la moyenne (Travis, 1990).

Méthodes du maximum de vraisemblance (MLE)

Considérée comme étant le standard de référence du traitement des valeurs manquantes, la méthode du maximum de vraisemblance est l'approche généralement choisie pour estimer la moyenne, la médiane, ainsi que l'intervalle interquartile – et peut fournir des estimations non-biaisées à partir de censures à gauche dans des échantillons pouvant contenir jusqu'à 50 % de valeurs manquantes, si la taille de ces derniers est suffisamment importante (Hewett & Ganser, 2007). À l'instar de la méthode LPR, cette approche a pour avantage de bien résister aux déviations de la distribution log-normale des données (Hewett & Ganser, 2007).

Méthodes non-paramétriques (Kaplan-Meyer (KM))

Méthode recommandée par plusieurs chercheurs (Schmoyer, Beaucamp, Brandt, & al., 1996; She, 1997) pour estimer la moyenne de l'échantillon en présence de données censurées à droite, comme c'est souvent le cas dans les études épidémiologiques prospectives ou dans les essais cliniques (Hewett & Ganser, 2007). La méthode KM peut également être utilisée lors du traitement des valeurs de concentrations censurées à gauche que l'on retrouve couramment dans les études environnementales (Hewett & Ganser, 2007) ou biomédicales. Cette méthode peut également être utilisée en présence de plusieurs limites de détection (Hewett & Ganser, 2010), et puisqu'elle est non para-

métrique, elle a pour avantage principal de ne pas reposer sur l'hypothèse d'une distribution particulière de l'ensemble des données.

Méthodes de substitution/imputation

Souvent utilisées pour corriger la non-réponse partielle qui est parfois observée dans les enquêtes, cette technique a pour but d'attribuer une valeur à chaque donnée manquante. Ces imputations devraient idéalement être effectuées de manière aléatoire et se baser sur l'intégralité des données non manquantes afin de déterminer la distribution prédictive des valeurs manquantes (Donzé, 2001). Dépendamment des méthodes utilisées, les substitutions peuvent entraîner une surestimation de la moyenne, et une sous-estimation de la variabilité (Hewett & Ganser, 2007), biaisant ainsi l'écart-type (Jin & al., 2010; Travis, 1990).