

Méthodologie d'élaboration de valeurs guides sanitaires chroniques pour les contaminants chimiques de l'eau potable

Méthodologie d'élaboration de valeurs guides sanitaires chroniques pour les contaminants chimiques de l'eau potable

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

Novembre 2021

AUTEUR

Groupe scientifique sur l'eau (voir la liste des membres à la page suivante)

Marie-Hélène Bourgault, conseillère scientifique

Mathieu Valcke, toxicologue, conseiller scientifique spécialisé et chercheur d'établissement

Groupe scientifique sur l'eau, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

SOUS LA COORDINATION SCIENTIFIQUE DE

Patrick Levallois, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive

Groupe scientifique sur l'eau, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

COLLABORATEURS

Christian Bouchard, professeur associé

Département de génie civil et de génie des eaux, Université Laval

Isabelle-Julie Brisson, conseillère scientifique (jusqu'en 2015)

Céline Campagna, conseillère scientifique et chercheuse d'établissement

Éric Langlois, conseiller scientifique

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

Daria Pereg, conseillère scientifique spécialisée

Groupe scientifique sur l'eau, Direction de la santé environnementale et de la toxicologie

RÉVISEURS SCIENTIFIQUES

Richard Carrier, chef

Section Évaluation chimique, Direction générale Santé environnementale et sécurité des consommateurs
Santé Canada

Michelle Gagné, conseillère scientifique

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Michel Joyeux, médecin et toxicologue, directeur qualité et environnement
Eau de Paris

Benoit Lévesque, médecin spécialiste (jusqu'en décembre 2020)

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

MISE EN PAGE ET RÉVISION LINGUISTIQUE

Katia Raby, agente administrative

Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

Le Groupe scientifique sur l'eau (GSE) tient à souligner tout le travail accompli par mesdames Céline Campagna et Isabelle-Julie Brisson, qui ont rédigé des versions préliminaires de ce guide ainsi que des documents de soutien qui ont grandement servi à l'élaboration de la version définitive du présent guide.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 1^{er} trimestre 2022

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-91084-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2022)

Membres du Groupe scientifique sur l'eau

(ayant approuvé le document final)

Benoît Barbeau, professeur titulaire
Chaire industrielle en traitement et distribution des eaux potables
Polytechnique Montréal

Michèle Bouchard, professeure titulaire
Chaire d'analyse et de gestion des risques toxicologiques
Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique de l'Université de Montréal

Marie-Hélène Bourgault, conseillère scientifique
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Denis Gauvin, conseiller scientifique (jusqu'en juin 2020)
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Sami Haddad, professeur titulaire
Département de santé environnementale et santé au travail, École de santé publique de l'Université de Montréal

Patrick Levallois, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Daria Pereg, conseillère scientifique spécialisée
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Manuel J. Rodriguez, professeur titulaire
Chaire de recherche industrielle CRSNG en gestion et surveillance de la qualité de l'eau potable, Université Laval

Cathy Vaillancourt, professeure titulaire
Centre Armand-Frappier – Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique

Mathieu Valcke, toxicologue, conseiller scientifique spécialisé et chercheur d'établissement
Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Institut national de santé publique du Québec

Avant-propos

Dans le cadre de son mandat de soutien scientifique auprès du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) et des Directions de santé publique (DSPublique), le Groupe scientifique sur l'eau (GSE) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) est appelé à évaluer les risques sanitaires associés à divers contaminants chimiques présents dans les eaux québécoises, à formuler des avis et à faire des recommandations concernant les critères de qualité chimique de l'eau potable. Pour ce faire, le GSE analyse régulièrement la pertinence et la qualité scientifique de valeurs guides sanitaires (VGS) chroniques¹ publiées par d'autres organismes (ex. : concentration maximale acceptable de Santé Canada) ou encore élabore des VGS chroniques.

Les valeurs guides sanitaires déterminées par le GSE n'ont aucune valeur réglementaire. Conséquemment, elles ne peuvent pas remplacer les normes édictées dans le Règlement sur la qualité de l'eau potable, qui ont force de loi au Québec (1). En effet, contrairement aux normes, les VGS sont basées exclusivement sur une évaluation du risque visant la protection de la santé (voir ci-dessous). Leur détermination ne tient pas compte des limites de faisabilité analytique ou économique liées au traitement de l'eau comme cela est le cas pour les normes. C'est pourquoi les VGS déterminées par le GSE sont plutôt destinées aux DSPublique ainsi qu'au MSSS; elles guident ces organismes dans la gestion des risques sanitaires associés à la contamination chimique de l'eau potable.

Afin de mener à bien ses activités, le GSE a standardisé sa méthodologie de détermination des VGS chroniques. Cette méthodologie est d'ailleurs détaillée dans le présent document². Pour la standardiser, le GSE a revu les approches des principaux organismes sanitaires en ce qui concerne l'établissement de VGS dans l'eau potable (United States Environmental Protection Agency [U.S. EPA], California Office of Environmental Health Hazard Assessment [OEHHA], Minnesota Department of Health [MDH], Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Anses], Santé Canada et Organisation mondiale de la Santé [OMS]). Le GSE a également procédé à une courte revue de la littérature scientifique ciblée portant sur la détermination de VGS dans l'eau. De même, il a réévalué ses propres méthodes à la lumière des nouvelles approches recensées et des discussions s'étant tenues au sein du groupe. Puis, les membres du GSE ont débattu de la méthodologie présentée ici et l'ont adoptée. Par ailleurs, comme cette façon de procéder reflète l'état des connaissances et des pratiques actuelles, et que ces dernières évoluent en continu selon les nouvelles approches adoptées par les organismes sanitaires internationaux, elle est également appelée à évoluer.

Enfin, il faut mentionner que ce document est destiné principalement aux membres du GSE afin de les outiller dans la réalisation de leur mandat en lien avec les VGS. De même, il s'inscrit dans une optique de transparence auprès du MSSS et des partenaires du réseau de la santé publique du Québec, et également auprès des partenaires externes comme le ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques (MELCC) ou encore Santé Canada.

¹ Afin de simplifier la lecture du texte, l'abréviation VGS sera employée pour désigner le terme *valeur guide sanitaire chronique pour les contaminants chimiques*. Il faut noter que ce terme sera défini ultérieurement dans le document.

² Le GSE remplit également les mêmes mandats dans le cas des VGS sous-chroniques lors d'un dépassement des normes par exemple. La méthodologie du GSE concernant les valeurs sanitaires associées à l'exposition sous-chronique est présentée dans un document distinct (2).

Table des matières

Liste des tableaux.....	VII
Glossaire	IX
Liste des sigles et des acronymes.....	XIII
Faits saillants.....	1
Sommaire	3
1 Principes généraux d'élaboration d'une valeur guide sanitaire.....	7
2 Valeur guide sanitaire basée sur un effet toxique avec seuil de dose	9
2.1 Généralités méthodologiques théoriques.....	9
2.1.1 Point de départ	9
2.1.2 Facteurs d'incertitude	10
2.1.3 Calcul de la valeur guide sanitaire	11
2.1.4 Contribution relative de la source.....	11
2.1.5 Volume d'eau consommé quotidiennement.....	11
2.2 Balises guidant les choix méthodologiques et paramétriques du GSE	12
2.2.1 Processus de sélection d'une RfD.....	12
2.2.2 Sélection d'une contribution relative de la source	17
2.2.3 Balises relatives au scénario d'exposition définissant le volume d'eau consommé quotidiennement	19
3 Valeur guide sanitaire basée sur un effet toxique sans seuil de dose	23
3.1 Généralités méthodologiques théoriques.....	23
3.1.1 Niveau de risque jugé négligeable.....	23
3.1.2 Risque unitaire	23
3.1.3 Dose maximale associée à un risque négligeable.....	24
3.1.4 Calcul de la valeur guide sanitaire sans seuil	24
3.1.5 Sensibilité accrue des enfants	25
3.2 Balises guidant les choix méthodologiques et paramétriques du GSE	26
3.2.1 Conditions requises pour élaborer une valeur guide sanitaire sans seuil	26
3.2.2 Sélection d'un niveau de risque jugé négligeable	26
3.2.3 Processus de sélection d'un risque unitaire.....	26
3.2.4 Balises encadrant l'application des <i>Age Dependant Adjustment Factors</i>	26
3.2.5 Balises encadrant le scénario d'exposition	27
3.3 Recommandation du GSE pour certaines substances cancérigènes.....	27
4 Conclusion	29
5 Références.....	31
Annexe 1 Grille comparative des VGS publiées par différents organismes reconnus et grille comparative des POD/RU et des facteurs d'incertitude publiés par les organismes reconnus ou dans la littérature scientifique	37
Annexe 2 Établissement de la cancérogénicité	43

Liste des tableaux

Tableau 1	Balises du GSE utilisées pour analyser les facteurs d'incertitude appliqués par les organismes de référence.....	14
Tableau 2	Volumes d'eau consommés quotidiennement (V_{eau}) retenus par le GSE en fonction des classes d'âge relatives aux enfants, aux adolescents et aux femmes enceintes	21
Tableau 3	Volumes d'eau consommés quotidiennement (V_{eau}) retenus par le GSE pour l'élaboration des VGS sans seuil	27

Glossaire

Les termes définis dans le glossaire apparaissent en caractères gras dans le texte.

Age Dependant Adjustment Factor (ADAF)

Facteurs de sécurité appliqués au risque unitaire afin de tenir compte de la sensibilité toxicodynamique possiblement accrue des enfants exposés à des cancérogènes sans seuil de dose au début de leur vie.

Contribution relative de la source (*Relative Source Contribution* en anglais ou RSC)

Portion de la dose de référence attribuée à l'un des cinq milieux d'exposition environnementale que sont l'eau, l'air, le sol, les aliments et les produits de consommation. Habituellement, la dose de référence est répartie équitablement entre les cinq milieux, donc la valeur de la contribution relative de l'eau est par défaut de 20 %. Les termes *facteur d'attribution* et *contribution de l'apport hydrique* sont des synonymes de contribution relative de la source employés dans d'autres publications (dont celles de Santé Canada).

Dose maximale journalière

Dose maximale jugée comme étant adéquate au regard de la protection de la santé physique des individus exposés quotidiennement au contaminant, et ce, durant toute leur vie. Dans le cas des effets avec seuil de dose, la dose maximale journalière est une dose jugée sécuritaire (c'est-à-dire sans risque d'effet nocif). Elle correspond à la dose de référence. Pour ce qui est des effets sans seuil de dose, la dose maximale journalière correspond à un niveau de risque d'effet nocif jugé négligeable. Elle correspond, dans ce cas, au quotient entre le niveau de risque jugé négligeable et le risque unitaire.

Dose équivalente chez l'humain (*Human Equivalent Dose* en anglais ou HED)

Conversion en dose équivalente humaine d'un point de départ (POD) tiré d'expériences réalisées chez l'animal. Cette conversion s'effectue à l'aide d'un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK), en s'appuyant sur des données cinétiques propres au contaminant (observées dans un cadre clinique par exemple). À défaut de l'existence d'un tel modèle, la conversion s'effectue par un facteur d'ajustement allométrique.

Dose de référence (*Reference Dose* en anglais ou RfD)

Dose de contaminant à laquelle un individu peut être exposé pendant une période d'exposition donnée sans risquer de subir des effets toxiques avec seuil de dose. Elle correspond à la **valeur toxicologique de référence** avec seuil de dose ou bien à la dose maximale journalière pour les effets avec seuil de dose. Cette dose est déterminée par le quotient entre le POD et le produit de tous les **facteurs d'incertitude** jugés appropriés. Les termes *dose journalière tolérable*, *dose journalière admissible* ou *apport quotidien tolérable* sont des synonymes de dose de référence employés dans d'autres publications (dont celles de Santé Canada).

Exposition chronique

Durée d'exposition à un contaminant pendant plusieurs années, généralement plus de 10 % d'une vie (ex : > 7 ans pour un humain dont la durée de la vie est fixée à 70 ans lors des évaluations du risque).

Facteurs d'incertitude

Série de facteurs appliqués au point de départ (POD) associé à un effet avec seuil. Ces facteurs permettent de considérer l'incertitude engendrée par l'extrapolation des données dans des conditions différentes de celles dans lesquelles le POD a été obtenu.

Facteurs d'ajustement propres aux produits chimiques (*Chemical-Specific Adjustment Factors* en anglais)

Facteurs appliqués lors de l'élaboration de valeurs toxicologiques de référence, sur la base des données disponibles, pour remplacer éventuellement les facteurs d'incertitude par défaut. Leur application sous-tend une connaissance du mode d'action des substances pour lesquelles ils sont déterminés ainsi que des sources de variabilité qui influent sur les processus engagés dans ce mode d'action, d'où l'appellation de *facteurs d'ajustement propres aux contaminants chimiques*. L'application de ces facteurs vise la diminution de l'incertitude résiduelle associée à la valeur toxicologique de référence (VTR).

Jugement professionnel

Processus qui s'appuie sur l'expertise scientifique et professionnelle des membres du GSE et qui vise à prendre une décision au sujet d'un aspect particulier du guide.

Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)

Dose expérimentale la plus faible à laquelle un effet toxique néfaste statistiquement significatif a été observé.

Lower 95 Percent Confidence Limit on a Benchmark Dose (BMDL)

Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose repère, qui est déterminée par modélisation. Elle correspond à une augmentation, considérée comme statistiquement significative, de la fréquence de l'effet néfaste (de 1, de 5 ou de 10 %) dans la population étudiée.

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

Dose expérimentale la plus élevée à laquelle aucun effet toxique néfaste statistiquement significatif n'a été observé.

Mode d'action (*Mode of Action* en anglais ou MOA)

Séries d'événements à caractère biochimique, cellulaire et physiologique par lesquels la substance exerce sa toxicité. Ces séries d'événements sont aussi nommées *mécanisme d'action* dans la littérature.

Modèle pharmacocinétique à base physiologique (*Physiologically-Based Pharmacokinetic Model* en anglais ou PBPK)

Modèle qui permet de décrire la cinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination) d'une substance présente dans l'organisme. Ce modèle est aussi nommé *modèle toxicocinétique à base physiologique* (ou PBTK) dans la littérature.

Point de départ (*Point of Departure* en anglais ou POD)

Dose associée à un effet toxique présumé comme étant critique. Elle est obtenue à partir d'une relation dose-réponse déterminée lors d'une étude épidémiologique ou d'une étude réalisée chez les animaux de laboratoire. Cette dose de départ est requise pour calculer la dose de référence (effet avec seuil) ou le risque unitaire (effet sans seuil).

Population de référence

Groupe d'individus auxquels les résultats d'une étude épidémiologique ou réalisée chez l'animal peuvent être généralisés.

Risque unitaire

Proportion de cas de cancer supplémentaires estimés au sein d'une population exposée à 1 mg/kg-jour d'un contaminant donné pendant la vie entière³, par rapport à la proportion de cas attendus dans une population non exposée à ce même contaminant. Le risque unitaire correspond à la valeur toxicologique de référence sans seuil de dose. Les termes *facteur de pente de cancer*, *coefficient de cancérogénicité* ou *excès de risque unitaire* sont des synonymes de risque unitaire employés dans d'autres publications (dont celles de Santé Canada).

Valeur guide sanitaire

Concentration d'un contaminant chimique dans l'eau potable jugée adéquate au regard de la protection de la santé du consommateur. Cette concentration n'a aucune valeur légale. De plus, elle est déterminée sans que soient considérées les limites techniques et économiques associées à son application. La valeur guide sanitaire est le résultat de la conversion de la dose maximale journalière à partir de la consommation journalière d'eau potable et du poids corporel d'un individu type d'une population de référence. Santé Canada utilise pour sa part le terme *valeur basée sur la santé* pour désigner la valeur guide sanitaire.

Valeur toxicologique de référence

Valeur reflétant le potentiel toxique des contaminants à l'égard de la santé humaine. Elle est fondée soit sur un effet toxique avec seuil de dose, soit sur un effet toxique sans seuil de dose. S'il s'agit d'effets avec seuil, la valeur toxicologique de référence correspond à la dose de référence. En revanche, s'il s'agit d'effets sans seuil, la valeur correspond au risque unitaire.

Variabilité toxicocinétique

Variation dans les processus d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion des contaminants chimiques dans l'organisme animal ou humain. Ainsi, pour une même dose d'exposition externe, cette variabilité se traduit par des différences, entre divers individus ou diverses espèces animales, dans les mesures de doses internes (substances mères ou métabolites).

Variabilité toxicodynamique

Variations dans la réponse toxique de l'organisme, entre divers individus ou diverses espèces animales, pour une même mesure de dose interne (substance mère ou métabolite) relative à un contaminant chimique.

³ Exemple : 2 cas de cancer supplémentaires sur 1 000 000 de personnes exposées ou une probabilité de cancer de 2×10^{-6} .

Liste des sigles et des acronymes

ALARA	<i>As Low as Reasonably Achievable</i>
ADAF	<i>Age Dependant Adjustment Factors</i>
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (France)
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMDL	Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la dose repère
CalEPA	California Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement de la Californie)
CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer
Dmax	Dose maximale journalière
DSPublique	Direction de santé publique
FI	Facteur d'incertitude
GSE	Groupe scientifique sur l'eau de l'INSPQ
HED	Dose équivalente chez l'humain (<i>Human Equivalent Dose</i>)
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
Leq	Litre équivalent
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
MELCC	Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques
MDH	Minnesota Department of Health
MOA	<i>Mode of Action</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
OEHHA	California Office of Environmental Health Hazard Assessment
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PBPK	Modèle pharmacocinétique à base physiologique

POD	Point de départ (<i>Point of Departure</i>)
RSC	Contribution relative de la source (<i>Relative Source Contribution</i>)
RfD	Dose de référence (<i>Reference Dose</i>)
RU	Risque unitaire
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement des États-Unis)
V _{eau}	Volume d'eau consommé quotidiennement
VGS	Valeur guide sanitaire
VTR	Valeur toxicologique de référence

Faits saillants

- Ce guide expose la méthode préconisée par le Groupe scientifique sur l'eau (GSE) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) lors de l'établissement d'une valeur guide sanitaire (VGS) chronique ou lors de la rédaction de commentaires sur une valeur guide ou une norme proposée par un autre organisme.
- La valeur guide sanitaire (VGS) est la concentration d'une substance dans l'eau potable, qui est jugée acceptable pour protéger de façon optimale la santé des populations exposées. Elle est utile aux intervenants de santé publique, qui gèrent les risques associés à la contamination chimique de l'eau potable.
- La VGS est établie sur la base de considérations scientifiques sans tenir compte des enjeux techniques, économiques, politiques, ou d'autres contraintes d'application. Ainsi, pour une même substance, la VGS peut être plus faible que la recommandation canadienne sur la qualité de l'eau potable ou que la norme inscrite dans le Règlement sur la qualité de l'eau potable du Québec.
- La procédure utilisée par le GSE pour dériver ou commenter une VGS se base principalement sur une revue des évaluations du risque toxicologique et des autres rapports produits par les principaux organismes ayant déjà établi des normes ou des valeurs guides pour l'eau potable ou les aliments. La procédure proposée est complétée par une revue de la littérature scientifique récente sur la toxicité du contaminant à l'étude. Par la suite, le GSE sélectionne les informations les plus pertinentes pour établir la VGS.
- La méthode dont se sert le GSE tient compte du poids et de la consommation journalière d'eau potable de la population adulte ainsi que des groupes plus vulnérables ou plus exposés comme les enfants, les femmes enceintes et les grands consommateurs d'eau. Les paramètres permettant d'estimer l'exposition aux contaminants de l'eau pour ces différents groupes sont en général un peu plus protecteurs que ceux utilisés par Santé Canada et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour établir leurs recommandations.
 - La consommation moyenne d'eau prise en compte par défaut est pondérée sur 70 ans et est de 35 ml/kg-jour. Ceci correspond à une consommation de 2,45 l/jour pour un adulte de 70 kg.
 - Dans le cas des VGS avec seuil d'effet, des balises sont explicitées pour définir la contribution de l'eau potable par rapport à l'exposition totale à ce contaminant (ou contribution relative de la source – RSC). Dans plusieurs situations, on attribue une contribution de 20 % pour tous les groupes d'âge, y compris les nourrissons.
 - La vulnérabilité particulière des enfants aux substances cancérigènes est aussi prise en considération par la pondération du risque en fonction de l'âge au moment de l'exposition.

Sommaire

Les valeurs guides sanitaires (VGS) pour l'eau potable sont des concentrations maximales déterminées pour des contaminants chimiques afin de préserver de façon optimale la santé de la population, y compris celle des plus vulnérables.

La méthodologie proposée pour établir les VGS chroniques permet de calculer une concentration dans l'eau jugée protectrice pour la santé humaine sur la base des connaissances scientifiques. Ce calcul est fait sans prendre en compte les contraintes d'application telles que les aspects reliés au traitement de l'eau, les enjeux économiques ou tout autre élément de contexte que les gestionnaires du risque doivent évaluer et qui peuvent influencer les décisions de gestion. Les VGS ne constituent ni des normes ni des valeurs réglementaires, à moins d'être enchâssées dans une politique publique, une loi ou un règlement. Elles constituent plutôt des valeurs guides qui servent à outiller les intervenants de santé publique appelés à gérer les risques pour la santé associés à la contamination de l'eau potable.

Ce guide méthodologique présente les principaux paramètres et balises employés par le Groupe scientifique sur l'eau (GSE) de l'INSPQ pour : 1) proposer ses propres VGS ou 2) évaluer les VGS suggérées ou recommandées par d'autres organismes. La méthode décrite dans le guide découle d'une revue approfondie des approches utilisées par les organismes déterminant des normes et des critères pour l'eau potable et les aliments à l'échelle nationale ou internationale, ainsi que d'une revue de la littérature scientifique récente sur le sujet. La méthode pour déterminer la VGS d'une substance comprend trois étapes principales.

1. L'identification d'un effet toxique sensible et la détermination d'une dose critique sur la base des connaissances les plus récentes

La première étape consiste à procéder à une recension des analyses du risque toxicologique de différents organismes établissant des valeurs guides pour des contaminants présents dans l'eau ou les aliments, ainsi qu'à une revue de la littérature scientifique récente. L'effet jugé le plus pertinent d'un point de vue toxicologique et le plus sensible (effet critique) est identifié dans les différentes études consultées. L'étude où est observé l'effet critique (ou étude clé) sert ensuite de base pour établir une dose maximale journalière acceptable ainsi que la VGS pour l'eau potable. D'une façon générale, les études suivantes sont privilégiées (en tenant toujours compte de leur qualité) :

- les études portant sur l'exposition par voie orale, préférablement par l'entremise de l'eau de boisson ou, éventuellement, des aliments;
- les études chroniques et les effets systémiques en découlant;
- les études épidémiologiques permettant d'obtenir une courbe dose-réponse adéquate (à défaut d'études épidémiologiques, des études animales sont retenues);
- les études proposant une dose repère (*benchmark dose* ou BMD) et la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de cette dose repère (*Lower 95 Percent Confidence Limit on a Benchmark Dose* ou BMDL).

La VGS s'établit différemment selon le type d'effet critique sur lequel elle se base. Certains effets toxiques comportent un seuil de dose, c'est-à-dire qu'une exposition minimale est requise pour que ces effets se manifestent. Pour d'autres substances et certains effets toxiques, toute exposition pourrait produire un effet néfaste. C'est notamment le cas pour les cancers causés par des substances mutagènes (présumées ou avérées).

2. L'établissement d'une dose journalière permettant d'éviter ou de limiter à un niveau négligeable la survenue d'effets toxiques dans la population

Pour les effets avec seuil de dose, un point de départ (POD) est d'abord déterminé. Le POD consiste en une dose d'exposition (observée ou modélisée) provenant d'études animales ou humaines. Il représente généralement la dose la plus faible à partir de laquelle l'effet critique est susceptible d'apparaître chez une importante part de la population. Ce POD est généralement tiré de l'étude clé identifiée. Dans le cas où il y a plusieurs POD tirés d'études de qualité, le choix se porte généralement sur celui le plus protecteur. Par la suite, une dose de référence humaine (RfD) est calculée en divisant le POD par des facteurs d'incertitude dont l'application dépend du contexte expérimental. Les facteurs suivants peuvent être appliqués selon la cause de l'incertitude :

- Variabilité interindividuelle chez l'humain (1 à 10) : Tient compte de la variabilité intrinsèque d'une population humaine qui comprend naturellement des individus plus ou moins sensibles à la toxicité d'une substance.
- Extrapolation interespèces (1 à 10) : Tient compte de l'incertitude associée au fait d'extrapoler les résultats d'une étude animale à une population humaine, étant donné les différences possibles dans les réactions toxiques des espèces concernées.
- Extrapolation à partir d'une étude sous-chronique (1 à 10) : Tient compte de l'incertitude associée à l'utilisation des résultats provenant d'une étude de courte durée pour estimer les effets d'une exposition de longue durée.
- Extrapolation à partir d'une dose critique montrant un effet toxique (1 à 10) : Tient compte de l'incertitude quant à la probabilité d'observer un effet néfaste à une dose inférieure à la dose critique lorsque cette dernière est la dose expérimentale la plus faible à laquelle un effet néfaste est observé (LOAEL). Cette incertitude est réduite, voire nulle, lorsque la dose critique utilisée est une BMDL ou la dose expérimentale la plus élevée à laquelle aucun effet néfaste n'est observé (NOAEL).
- Incertitude associée à des lacunes dans les données toxicologiques (1 à 10) : Tient compte de l'incertitude associée aux lacunes dans la base de données toxicologiques. Pour obtenir un profil toxicologique adéquat, le nombre minimal d'études retenues tenant compte de la voie d'exposition appropriée est de deux études chroniques chez des espèces différentes, deux études de toxicité développementale chez des espèces différentes et d'une étude sur la reproduction.

Dans le cas des substances avec effets sans seuil de dose, il est considéré, en vertu des prémisses par défaut, que toute exposition pourrait théoriquement causer l'apparition de l'effet critique, et plus la dose d'exposition est faible, plus le risque diminue. Le niveau de risque jugé négligeable relève cependant d'un jugement de valeur, et celui-ci peut varier selon les différents contextes de gestion du risque. Concernant le risque cancérogène, les experts québécois en santé publique considèrent généralement qu'un niveau de risque négligeable est inférieur à 1 cas de cancer excédentaire pour un million de personnes exposées durant 70 ans. Ainsi, pour la détermination d'une VGS s'appuyant sur un effet critique sans seuil de dose, une dose maximale journalière (Dmax) associée à un niveau de risque jugé négligeable est déterminée en fonction du risque unitaire (RU). Le RU est la proportion de cas supplémentaires estimés par unité de dose (par exemple, par mg/kg) au sein d'une population exposée à la substance à l'étude sur une période de 70 ans par rapport à la proportion de cas attendus dans une population non exposée à cette substance. Pour ce qui est des substances cancérogènes, le GSE pondère le RU pour tenir compte de la vulnérabilité particulière des enfants en fonction de leur âge au moment de l'exposition, suivant une méthodologie reconnue par l'United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA).

3. La détermination de la concentration maximale dans l'eau potable permettant d'éviter une exposition susceptible de causer des effets toxiques dans la population exposée

La RfD et la Dmax sont ensuite traduites en concentration maximale dans l'eau potable. Cette concentration est calculée en tenant compte des taux de consommation d'eau potable applicables et, dans le cas de la RfD seulement, de la contribution relative évaluée pour l'eau potable par rapport à l'exposition totale.

Concernant le volume d'eau consommé quotidiennement, le GSE utilise le 90^e centile de la consommation pondérée sur la vie durant (70 ans), ajustée au poids corporel des consommateurs d'eau et calculée à partir des données de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2005-2010). Cette valeur, établie à 0,035 l/kg-jour, s'avère plus protectrice que celles retenues par Santé Canada (0,022 l/kg-jour), l'OMS (0,033 l/kg-jour) et la U.S EPA (0,03 l/kg-jour), mais elle est plus permissive que celles du Minnesota Department of Health – MDH (0,045 l/kg-jour) et de la California Environmental Protection Agency – CalEPA (0,053 l/kg-jour).

Le guide méthodologique traite aussi de la question des populations vulnérables comme les femmes enceintes et les enfants. Les estimations des volumes d'eau consommés quotidiennement, spécifiques pour ces différents groupes, sont présentées dans le guide. Enfin, le cas des expositions multivoies (par inhalation et par contact cutané) découlant des usages de l'eau potable à des fins d'hygiène est également analysé. Ainsi, le volume d'eau quotidien est remplacé par une valeur dite de « litres équivalents » (Leq) pour tenir compte de toutes les voies d'exposition pertinentes lorsque la VGS est déterminée pour une substance volatile (coefficient de partage air:eau > 0,00063) ou pour une substance dont l'absorption cutanée est probable (coefficient de perméabilité cutanée > 0,024 cm/h).

Enfin, pour ce qui est de la détermination d'une VGS sur la base d'un effet avec seuil de dose, la RfD intègre l'exposition totale provenant de plusieurs sources. La VGS pour l'eau potable doit donc être ajustée pour tenir compte de la contribution de l'eau à cette exposition totale. Des balises rationnelles sont explicitées en vue de guider cet ajustement. La contribution est généralement de 20 % pour tous les groupes d'âge, sauf pour certaines situations décrites dans le présent guide où un autre ajustement s'avère plus pertinent.

En conclusion, ce guide décrit la méthodologie suivie par le GSE pour déterminer ou évaluer des VGS chroniques dans un souci de transparence, de cohérence et d'harmonisation des pratiques.

1 Principes généraux d'élaboration d'une valeur guide sanitaire

L'élaboration des **valeurs guides sanitaires** (VGS) pour les contaminants chimiques de l'eau potable est fondée sur l'approche d'évaluation du risque toxicologique (3-5). À ce titre, elle repose sur l'utilisation des **valeurs toxicologiques de référence** (VTR) propres à chaque contaminant chimique. Les VTR reflètent le potentiel toxique des contaminants à l'égard de la santé humaine. Elles sont basées soit sur un effet toxique avec seuil de dose, soit sur un effet toxique sans seuil de dose. Conséquemment, les VGS sont elles aussi fondées sur la présence ou l'absence d'un seuil de dose.

L'élaboration de VTR nécessite un nombre considérable de ressources, tant en ce qui a trait à l'expertise qu'en ce qui a trait au temps imparti. C'est pourquoi l'élaboration de VTR ne fait pas partie du mandat principal du GSE. Ce dernier collige plutôt les VTR publiées par divers organismes sanitaires ou proposées dans des publications scientifiques révisées par des pairs. Après une analyse critique de leurs fondements scientifiques, sur la base notamment de l'argumentaire avancé par ces organismes ainsi que de l'examen de la littérature scientifique pertinente, le GSE sélectionne habituellement l'une d'entre elles pour élaborer la VGS. Cependant, il peut parfois ajuster la valeur de la VTR initialement sélectionnée s'il juge que les arguments présentés par l'organisme sanitaire ayant retenu la VTR pour justifier son choix méthodologique apparaissent non convenables ou insuffisants (par exemple la valeur attribuée à des facteurs d'extrapolation ou d'incertitude).

Dans le contexte de l'élaboration de VGS chroniques, les VTR traduisent le concept de **dose maximale journalière** qui est acceptable pour tous les individus d'une population. Autrement dit, cette dose est jugée adéquate au regard de la protection de la santé physique des individus exposés quotidiennement au contaminant, et ce, durant toute leur vie. Dans le cas d'une VGS avec seuil, la dose maximale journalière est une dose jugée sécuritaire (c'est-à-dire sans risque d'effet nocif), tandis que dans le cas d'une VGS sans seuil, la dose maximale journalière correspond à un niveau de risque d'effet nocif jugé négligeable. Pour transformer cette dose maximale journalière en VGS, qui est une concentration dans l'eau, il est nécessaire de prendre en considération la consommation journalière d'eau potable et le poids d'un individu type selon des hypothèses par défaut (6). Selon que la VGS est déterminée sur la base d'un effet avec ou sans seuil de dose, des spécificités s'appliquent; des approches méthodologiques différentes sont alors à prendre en considération. Les généralités théoriques qui sous-tendent ces approches sont décrites respectivement aux sections 2.1 (VGS avec seuil) et 3.1 (VGS sans seuil) de ce guide.

Le GSE accorde une place importante au **jugement professionnel** de ses membres ainsi qu'à la procédure d'expertise collective utilisée dans l'élaboration des VGS. Lors de cette élaboration, le GSE est appelé à se prononcer sur les paramètres à retenir pour calculer une VGS, en particulier sur la qualité de l'étude à la base de la détermination de la VTR avec ou sans seuil, les **facteurs d'incertitude** à appliquer ainsi que les données d'exposition retenues. Ces points sont discutés collectivement, et les décisions finales font l'objet de justifications détaillées. À cet effet, ce document présente les principales balises méthodologiques du GSE et leurs fondements en vue d'harmoniser les pratiques plutôt qu'une démarche stricte qui serait appliquée de manière indifférenciée à tous les contaminants. C'est également sur la base de ces mêmes balises que le GSE analyse, le cas échéant, les démarches d'élaboration de VGS réalisées par d'autres organismes. La section 2.2 présente d'ailleurs les balises du GSE encadrant la détermination de VGS avec seuil, tandis que la section 3.2 montre celles s'appliquant aux VGS sans seuil. Lorsque deux VGS sont élaborées pour une même substance, c'est-à-dire l'une avec et l'autre sans seuil, la recommandation du GSE correspond généralement à la VGS qui offre le meilleur niveau de protection pour la santé.

2 Valeur guide sanitaire basée sur un effet toxique avec seuil de dose

2.1 Généralités méthodologiques théoriques

Comme mentionné au chapitre 1, la valeur guide sanitaire (VGS) avec seuil de dose (mg/l) correspond à une concentration d'un contaminant dans l'eau pouvant être considérée comme sécuritaire pour la santé, si cette eau est consommée de manière chronique. Elle est calculée à partir d'une VTR qui constitue une dose maximale journalière appelée **dose de référence**⁴ – RfD (*Reference Dose* en anglais). Cette dose s'exprime généralement en milligrammes de contaminant par kilogramme de poids corporel par jour (mg/kg-jour) (3,5,7-9).

L'équation 1 ci-dessous présente le calcul de la RfD, et chacun des termes de l'équation est décrit dans les paragraphes qui suivent (sous-sections 2.1.1 et 2.1.2). La sous-section 2.2.1 décrit de son côté la méthodologie du GSE concernant la recension des RfD parmi celles publiées par les organismes de référence, l'analyse de la pertinence et de la qualité scientifique de ces RfD⁵ ainsi que la sélection de l'une d'entre elles.

Équation 1

$$RfD = \frac{POD}{FI_{total}}$$

Où :

RfD = Dose de référence (ou dose maximale journalière, mg/kg-jour)

POD = Point de départ (mg/kg-jour)

FI_{total} = Facteur d'incertitude total

2.1.1 POINT DE DÉPART

La RfD est calculée à partir d'une dose (mg/kg-jour) appelée **point de départ – POD** (*Point of Departure* en anglais), et cette dose est sélectionnée dans une base de données toxicologiques contenant plusieurs POD. Une base de données de ce type comprend des données d'études réalisées chez les animaux et les humains pour lesquelles il a été possible d'établir des relations dose-réponse relatives au contaminant concerné par la VGS (10). Dans le contexte de ce document, les relations dose-réponse s'appuient généralement sur des études portant sur la toxicité systémique observée non seulement lors d'**expositions chroniques**, mais également lors d'expositions sous-chroniques (ex. : étude de 90 jours et moins effectuée chez le rat, ou étude traitant des effets sur la reproduction ou le développement⁶) (10). Un POD donné est issu d'une relation dose-réponse. Il s'agit soit d'un **No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)**, d'un **Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)** ou d'un **Lower 95 Percent Confidence Limit on a Benchmark Dose (BMDL)**. En ce qui concerne ce dernier type de POD, le pourcentage d'augmentation sur la tendance centrale

⁴ Le GSE a retenu le terme *dose de référence*, mais d'autres organismes peuvent utiliser une terminologie différente, par exemple *apport quotidien tolérable* ou *dose journalière acceptable*.

⁵ Ce qui inclut l'analyse des POD et des facteurs d'incertitude.

⁶ Telles les malformations, les anomalies de croissance et les déficiences fonctionnelles d'un ou de plusieurs systèmes, par exemple neurologique, endocrinien, respiratoire, etc. (3,4).

de la dose faisant l'objet de l'analyse statistique considérée se situe généralement entre 1 et 10 %, et dépend de l'application du jugement professionnel aux critères suggérés par la United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (11). Lorsqu'un POD est tiré d'expérimentations réalisées chez l'animal, il est parfois converti en **dose équivalente chez l'humain (HED)** à l'aide d'un **modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK)**, en s'appuyant sur des données cinétiques propres au contaminant (observées dans un cadre clinique par exemple), ou par un facteur d'ajustement allométrique⁷ (12,13). Cette conversion permet de prendre en compte la variabilité de la cinétique du contaminant entre l'animal et l'humain.

Le POD est sélectionné parmi ceux trouvés dans les études dont la courbe dose-réponse repose sur des données jugées fiables. De même, il est choisi parmi ceux associés à la voie d'exposition jugée la plus appropriée (14). Le POD retenu correspond généralement à la réponse toxique la plus faible observée statistiquement chez les sujets exposés les plus sensibles (15). Ainsi, le POD retenu est généralement celui dont la valeur est la plus faible. Toutefois, certains de ces POD représentent une moyenne, pondérée ou non pondérée, de POD issus de plusieurs études clés. Enfin, pour de plus amples informations sur le processus détaillé de la détermination d'une courbe dose-réponse et la sélection d'un POD, le lecteur est invité à consulter les documents de la U.S. EPA (10,16–19) et de l'Organisation mondiale de la Santé – OMS (20).

2.1.2 FACTEURS D'INCERTITUDE

Selon le contexte expérimental dans lequel il a été déterminé, le POD (ou la HED le cas échéant) est divisé par un ou par plusieurs **facteurs d'incertitude (FI)** en vue d'obtenir une RfD. Ces facteurs permettent de considérer l'incertitude engendrée par l'extrapolation des données dans des conditions différentes de celles dans lesquelles le POD a été obtenu (10,21–24). Cinq sources d'incertitude sont habituellement considérées. Ces sources, décrites plus en détail à la sous-section 2.2.1, concernent la situation inhérente aux données disponibles, soit la variabilité interindividuelle et les lacunes dans la base de données consultée pour le choix du POD, ainsi que le processus d'extrapolation, soit l'extrapolation interespèces, l'extrapolation à partir d'un LOAEL et, enfin, l'extrapolation découlant d'une durée d'exposition sous-chronique (10). De manière générale, lorsqu'un facteur d'incertitude s'applique au POD retenu, ce facteur se voit attribuer une valeur par défaut de 10. Toutefois, les organismes qui établissent des RfD ont parfois recours, après justification, à des valeurs différentes de 10. Par exemple, avec la volonté de s'éloigner des approches par défaut lorsque les données disponibles le permettent, l'OMS favorise l'établissement de **facteurs d'ajustement propres aux produits chimiques**⁸ (25–27). Le produit de tous les FI considérés constitue le facteur d'incertitude total (FI_{total}). Il faut noter qu'un facteur d'incertitude total supérieur à 3 000 indique que les données ne sont probablement pas suffisamment de qualité ou assez nombreuses pour établir une VGS relative au contaminant concerné (4,24).

⁷ Par exemple, le facteur d'ajustement allométrique employé par la [U.S. EPA \(13\)](#) correspond au ratio des poids corporels animal/humain à la puissance $-1/4$ et se base sur la relation théorique du métabolisme basal entre les mammifères.

⁸ *Chemical-Specific Adjustment Factor*, en anglais.

2.1.3 CALCUL DE LA VALEUR GUIDE SANITAIRE

La RfD est ensuite convertie, à l'aide de l'équation 2, en valeur guide sanitaire, soit la concentration équivalente dans l'eau potable.

Équation 2

$$VGS_{\text{avec seuil}} = \frac{RfD \times RSC}{V_{\text{eau}}}$$

Où :

$VGS_{\text{avec seuil}}$	=	Valeur guide sanitaire fondée sur un effet toxique avec seuil de dose (mg/l)
RfD	=	Dose de référence (ou dose maximale journalière, mg/kg-jour)
RSC	=	Contribution relative de l'eau potable (sans unité)
V_{eau}	=	Volume d'eau consommé quotidiennement, ajusté au poids corporel (l/kg-jour)

2.1.4 CONTRIBUTION RELATIVE DE LA SOURCE

Par défaut, il est prudent de considérer que les effets néfastes causés par une substance absorbée par les autres voies que la voie orale sont les mêmes que ceux causés lorsque la substance est effectivement absorbée par cette voie. Par conséquent, le GSE détermine la RfD en considérant toutes les voies d'exposition environnementale possibles. Pour ce faire, les différentes sources contribuant à l'exposition, soit l'eau, l'air, le sol, les aliments et les produits de consommation, sont prises en compte. Dans ce contexte, lors de l'élaboration de la VGS, la RfD est multipliée par une **contribution relative de la source** – RSC (*Relative Source Contribution* en anglais). Ce calcul permet d'attribuer une portion de la RfD uniquement à l'exposition par l'eau potable et la portion restante à l'exposition par les autres sources que l'eau potable (10,28). En procédant ainsi, les organismes sanitaires visent à ce que la dose provenant de toutes les sources d'exposition ne dépasse pas la RfD (3,5,8,29,30). Enfin, pour plus de détails concernant la méthodologie du GSE quant au choix de la RSC, le lecteur est invité à consulter la sous-section 2.2.2.

2.1.5 VOLUME D'EAU CONSOMMÉ QUOTIDIENNEMENT

La RfD, ajustée par la RSC, est ensuite convertie en concentration équivalente dans l'eau potable à l'aide d'un scénario d'exposition afin d'obtenir la VGS. La consommation journalière d'eau potable ajustée au poids corporel, exprimée en l/kg-jour, est la variable utilisée pour refléter ce scénario d'exposition et permettre de réaliser cette conversion (8,31). Lorsqu'il y a également une exposition au contaminant de l'eau potable par inhalation ou par contact cutané (ex. : lors de la prise d'une douche ou d'un bain), la valeur de la consommation journalière d'eau potable est parfois revue à la hausse. Dans ce cas, cette dernière valeur est exprimée en *litres équivalents* (Leq, leq/kg-jour), terme désignant le volume d'eau qu'il faudrait ingérer quotidiennement pour absorber une dose de contaminant équivalente à celle résultant de l'exposition à l'ensemble des voies que sont l'ingestion, l'inhalation et le contact cutané (31,32). La sous-section 2.2.3 présente d'ailleurs la méthodologie du GSE relative à la conversion d'une RfD en VGS à l'aide d'un scénario d'exposition.

2.2 Balises guidant les choix méthodologiques et paramétriques du GSE

2.2.1 PROCESSUS DE SÉLECTION D'UNE RfD

Comme étape préalable au processus de sélection d'une RfD, les normes et les valeurs guides existantes sont recensées ainsi que les paramètres sur la base desquels elles sont établies (voir l'annexe 1). Par la suite, les RfD disponibles sont analysées.

Étape 1 : recension et analyse des RfD

Le GSE recense les RfD en consultant les principales sources documentaires mentionnées ci-dessous.

Sources documentaires

- les *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada - Documents techniques* de Santé Canada;
- les *Drinking Water Health Advisories Reports* de la U.S. EPA;
- les *Public Health Goals for Chemicals in Drinking Water* de la California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA);
- les *Toxicological Summaries* en appui aux *Human Health-Based Water Guidance Table* du Minnesota Department of Health (MDH);
- les avis sur les limites de la qualité des eaux destinées à la consommation humaine et les documents techniques de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) de la France;
- les *Guidelines for Drinking-Water Quality* de l'OMS.

Autres sources

- les *Toxicological Reviews* du Integrated Risk Information System (IRIS) de la U.S. EPA, et tout autre document sur l'évaluation du risque pour la santé humaine diffusé par cet organisme pour la substance à l'étude;
- les *Minimal Risk Levels* tirés des *Toxicological Profiles* de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) des États-Unis;
- les avis, les documents techniques et les autres publications diffusées par la European Food Safety Authority (EFSA).

Des sources de données complémentaires peuvent également être consultées au besoin (ex. : les VTR de Santé Canada pour les sites contaminés fédéraux, les VTR de l'Anses, les *Drinking Water Guidelines* du National Health and Medical Research Council australien, les évaluations du Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) de l'OMS ainsi que la littérature scientifique récente).

Étape 2 : analyse et sélection d'un POD associé aux RfD recensées

Le GSE analyse par la suite la pertinence et la qualité scientifique des POD associés aux RfD recensées. À ce propos, l'annexe 1 présente une grille de compilation des valeurs recensées, des critères de qualité à considérer (telles l'année de publication des évaluations et les nouvelles connaissances enrichissant la littérature) ainsi que des critères axés sur la méthodologie de l'étude

ayant servi à l'établissement du POD (3, 33,34). Le GSE examine également l'absence éventuelle de consensus au sein des divers organismes en essayant d'expliquer les différences notées. En plus de s'appuyer sur l'analyse des POD pour sélectionner un POD en particulier, le GSE considère les éléments décrits ci-dessous⁹ :

- Les études tenant compte de la voie d'exposition orale, représentative de l'exposition par l'entremise de l'eau potable, sont habituellement privilégiées par rapport à celles prenant en compte les autres voies d'exposition. Parmi les études considérant l'exposition orale, le GSE privilégie, lorsque cela est possible, les POD de celles où la substance est présente dans l'eau potable plutôt que dans d'autres sources (alimentation et gavage). Cependant, en cas de problème de validité des études prenant en compte la voie orale, le GSE pourra, s'il les juge valides, considérer des études tenant compte d'autres voies d'exposition et pour lesquelles les auteurs ont modélisé des POD s'appliquant à la voie orale.
- Les études épidémiologiques sont généralement favorisées par rapport aux études réalisées chez les animaux de laboratoire. Autrement, lorsqu'aucune courbe dose-réponse tirée d'études réalisées chez l'humain n'est jugée adéquate, les études animales dont les effets peuvent s'appliquer chez l'humain sont privilégiées.
- Parmi les types de POD recensés, de manière générale, la BMDL est avantagée par rapport au NOAEL ou au LOAEL, puisque, contrairement à ces derniers, la BMDL intègre tous les points expérimentaux de la relation dose-réponse (24). Lorsque plusieurs POD recensés sont des BMDL, le pourcentage d'augmentation de la réponse toxique qui y est associée peut varier d'une étude clé à l'autre. À cet effet, la U.S. EPA (11) suggère des critères détaillés à prendre en compte pour déterminer le pourcentage d'augmentation à retenir lors de la détermination d'une BMDL. Le lecteur est donc invité à se référer au document de la U.S. EPA pour plus de détails, puisque le GSE s'appuie sur les critères qu'il contient pour sélectionner la BMDL jugée comme étant la plus adéquate. En absence de BMDL, ou si la BMDL est jugée peu adéquate, le NOAEL est généralement préféré au LOAEL, puisqu'aucun effet néfaste n'a été observé à la dose correspondant au NOAEL. Un LOAEL peut cependant être retenu s'il n'y a aucun autre type de POD ou pour toute autre raison, si cette raison est justifiée et qu'un facteur d'incertitude approprié est appliqué (voir l'étape 3).
- Dans le cas où plusieurs POD provenant d'études jugées comme étant de qualité comparable sont disponibles, le POD dont la valeur est la plus protectrice pour la santé est habituellement favorisé.

Étape 3 : analyse des facteurs d'incertitude appliqués au POD retenu

Une fois le POD sélectionné, le GSE analyse, notamment sur le plan de leur pertinence, les facteurs d'incertitude appliqués par l'organisme ayant élaboré la RfD à partir du POD retenu. Afin de guider son analyse, le GSE se reporte aux balises présentées dans le tableau 1.

⁹ Ces énoncés guident l'analyse des POD effectuée par le GSE. Toutefois, d'autres aspects de l'analyse peuvent avoir une prépondérance sur les éléments énumérés. Par exemple, la priorité accordée à un type d'étude ou de POD peut être revue à la baisse si l'analyse de la qualité scientifique de l'étude le justifie (voir l'annexe 1).

Tableau 1 Balises du GSE utilisées pour analyser les facteurs d'incertitude appliqués par les organismes de référence

Type de facteur d'incertitude	Source d'incertitude que le facteur vise à compenser	Valeur par défaut employée et raisonnement sous-tendant son application (21,24,35)	Valeurs préconisées par le GSE
Fl _H	Variabilité interindividuelle chez l'humain	1 à 10 Appliquée pour compenser l'incertitude engendrée par le recours à des données obtenues chez des individus adultes ou ne présentant potentiellement que peu de variabilité interindividuelle (ex. : souches d'animaux de laboratoire), alors que la RfD vise à protéger tous les individus d'une population où la variabilité peut être plus importante (jusqu'à un ordre de grandeur) en raison de la présence d'individus plus sensibles. Le facteur 10 comprend deux sous-facteurs correspondant chacun à $\sqrt{10}$ (soit 3,16) pour tenir compte de la variabilité toxicodynamique et de la variabilité toxicocinétique .	Valeur de 1 si la population humaine à l'étude est la plus sensible (ex. : les nourrissons). ou Valeur par défaut de 10 si le POD est déterminé chez l'adulte. ou Valeur différente de 10 s'il existe des facteurs d'ajustement propres au contaminant chimique et que ces critères sont jugés valides (voir la section 2.1), ou pour tout autre motif jugé valable ^A .
Fl _A	Extrapolation interspèces	1 à 10 Appliquée lorsque le POD est déterminé chez l'animal, alors que la RfD s'applique à l'humain. La valeur de 10 reflète une sensibilité présumée comme étant accrue chez l'humain par rapport à celle de l'animal. Elle correspond au produit de la variabilité toxicodynamique (valeur de 2) par la variabilité toxicocinétique (valeur de 4). La valeur de 10 correspond approximativement au rapport de l'activité métabolique basale entre l'humain et le rat qui est historiquement l'animal le plus couramment utilisé dans les études de laboratoire. Le facteur de variabilité toxicocinétique par défaut de 4 représente le rapport approximatif des poids corporels [rat/humain] ^{2/3} .	Valeur de 1 s'il s'agit d'une étude épidémiologique ou s'il est reconnu que l'humain est moins sensible que l'espèce animale étudiée. ou Valeur par défaut de 10. ou 2,5 (variabilité toxicodynamique), si le POD est exprimé en HED (obtenue par exemple par modélisation PBPK ou par un facteur d'ajustement allométrique : le facteur de 4 du volet toxicocinétique du Fl _A est alors retiré de la valeur par défaut de 10). ou Valeur différente de 10 si des facteurs d'ajustement propres au contaminant chimique existent et sont jugés valides (voir la section 2.1), ou pour tout autre motif jugé valable.

Tableau 1 : Balises du GSE utilisées pour analyser les facteurs d'incertitude appliqués par les organismes de référence (suite)

Type de facteur d'incertitude	Source d'incertitude que le facteur vise à compenser	Valeur par défaut employée et raisonnement sous-tendant son application (21,24,35)	Balises préconisées par le GSE
FI _s	Extrapolation à partir d'une étude sous-chronique	1 à 10 Appliquée lorsque le POD est issu d'études dont la durée est sous-chronique. Provient de l'application du principe de Haber selon lequel pour un même produit « dose × durée », la réponse toxicologique d'un effet donné sera la même. La valeur de 10 découle du fait que les expérimentations animales sous-chroniques se déroulent typiquement sur 90 jours, soit sur environ 10 % de la durée de la vie du rat ou de la souris.	Valeur de 1 pour une étude chronique ou si l'effet associé au POD ne dépend pas de la dose cumulée (ex. : nitrates, perchlorate) ou si le POD sous-chronique est inférieur aux POD issus des études chroniques (ex. : étude sur le développement). ou Valeur par défaut de 10. ou Valeur différente de 10 si la durée d'exposition se rapproche d'une durée chronique ou pour tout autre motif jugé valable.
FI _L	Extrapolation à partir d'un LOAEL	1 à 10. Appliquée lorsque le POD est un LOAEL, alors que la RfD ne devrait être associée à aucun effet. La valeur de 10 découle de l'ordre de grandeur séparant généralement les doses expérimentales animales.	Valeur de 1 s'il s'agit d'une BMDL ou d'un NOAEL. ou Valeur par défaut de 10 s'il s'agit d'un LOAEL. ou Valeur différente de 10 pour tout autre motif jugé valable (ex. : effet peu sévère).

Tableau 1 : Balises du GSE utilisées pour analyser les facteurs d'incertitude appliqués par les organismes de référence (suite)

Type de facteur d'incertitude	Source d'incertitude que le facteur vise à compenser	Valeur par défaut employée et raisonnement sous-tendant son application (21,24,35)	Balises préconisées par le GSE
Fl _{BD}	Lacunes dans les données disponibles.	1, 3 ou 10. Appliquée afin de combler les lacunes de la base de données ayant servi à l'établissement du POD.	Valeur de 1 s'il y a un nombre minimal d'études appartenant à chacune des catégories suivantes : Catégorie 1 : Deux études de toxicité chronique tenant compte de la voie appropriée, portant sur deux espèces de mammifères différentes (rongeurs ou non-rongeurs). Catégorie 2 : Deux études concernant la toxicité développementale^B tenant compte de la voie appropriée, portant sur des espèces de mammifères différentes (rongeurs ou non-rongeurs) Catégorie 3 : Une étude sur la toxicité de la reproduction multigénérationnelle chez une espèce de mammifère. ou Valeur par défaut de 3 en l'absence d'une ou de deux études sur les cinq études minimales requises. ou Valeur par défaut de 10 si : il manque plus de deux études sur les cinq études minimales requises, la courbe dose-réponse est difficile à interpréter, un potentiel cancérigène^C est attribué à la substance, des interactions avec d'autres substances sont envisagées, un nombre insuffisant d'études a été réalisé pour évaluer adéquatement le potentiel toxique de la substance ou lorsqu'une sensibilité accrue des nourrissons et des jeunes enfants est notée ou soupçonnée (notamment pour certains produits antiparasitaires)^D.

Tableau 1 : Balises du GSE utilisées pour analyser les facteurs d'incertitude appliqués par les organismes de référence (suite)

Type de facteur d'incertitude	Source d'incertitude que le facteur vise à compenser	Valeur par défaut employée et raisonnement sous-tendant son application (21,24,35)	Balises préconisées par le GSE
			Une valeur de 10 ou une valeur différente peut également être appliquée si celle-ci est justifiée par tout autre motif jugé valable qui ne serait pas couvert par les cas décrits ci-dessus.
FI_{total}	Multiplication de tous les facteurs d'incertitude appliqués		Si le facteur d'incertitude total est supérieur à 3 000, aucune VGS avec seuil n'est proposée.

- ^A Par exemple, une valeur inférieure à 10 serait utilisée si la sous-population concernée par l'application du POD est considérée comme la plus sensible chez l'espèce animale étudiée. De plus, si une valeur différente de 3,16 est attribuée soit à la composante toxicocinétique, soit à la composante toxicodynamique, valeur que justifient des données propres au contaminant, le FI_{total} ne pourra en aucun cas être inférieur à 4. En plus de conférer une légère marge de sécurité supplémentaire à la valeur par défaut de 3,16, ce chiffre correspond au premier nombre entier supérieur à cette valeur par défaut.
- ^B La notion de toxicité développementale inclut les effets suivants chez la progéniture : décès, malformations, anomalies de croissance et altérations de la fonction d'un ou de plusieurs système(s) suivant une exposition préconception ainsi que durant la période de gestation et la période postnatale – incluant la période de maturation sexuelle (4,16).
- ^C Potentiel cancérigène (soulevé de manière qualitative, mais pour lequel les données ne permettent pas une analyse quantitative (36,37) (voir l'annexe 2).
- ^D Correspond au facteur prescrit par la LPA (Loi sur les produits antiparasitaires) au Canada, ou le FQPA (Food Quality Protection Act) aux États-Unis (38, 39).

Étape 4 : Jugement sur la RfD retenue

Les balises présentées dans le tableau 1 laissent une part importante au jugement professionnel, particulièrement lorsque les facteurs d'incertitude ne correspondent pas aux valeurs employées par défaut. D'une part, le GSE retiendra la valeur de la RfD associée au POD choisi préalablement s'il juge que les facteurs d'incertitude proposés par l'organisme concerné sont adéquats; d'autre part, le GSE peut au besoin appliquer les facteurs d'incertitude qu'il juge les plus adéquats au POD qu'il a retenu et ainsi proposer une RfD différente. Une recension et une analyse des facteurs d'incertitude pris en compte par les autres organismes ayant établi une RfD pour le contaminant concerné peuvent orienter le choix du GSE à cet effet (voir l'annexe 1).

Il faut noter que, tout comme certains auteurs cités à la section 3.1 (4,24), le GSE ne retient pas de RfD (et donc pas de VGS avec seuil de dose) si le facteur d'incertitude total retenu est supérieur à 3 000.

2.2.2 SÉLECTION D'UNE CONTRIBUTION RELATIVE DE LA SOURCE

Cette sous-section présente l'approche retenue par le GSE afin de sélectionner la valeur de la contribution relative de la source (RSC) qui s'applique à la RfD du contaminant concerné. Les valeurs de RSC préconisées par le GSE sont définies, suivant les raisonnements décrits ci-dessous, en fonction du groupe d'âge associé à la valeur de la RfD. Par exemple, si la RfD est définie chez le nourrisson, alors la valeur de la RSC s'appuiera sur l'exposition du nourrisson.

Valeur par défaut de 20 %

De façon générale, le GSE applique à la RfD une RSC par défaut de 20 %, et ce, peu importe le groupe d'âge visé. Selon Santé Canada, cette valeur proviendrait de la prémisse selon laquelle la RfD doit être théoriquement répartie également entre les cinq sources d'exposition environnementale (eau, air, sol, aliments, produits de consommation). En se référant aux textes de l'OMS (30) et de la U.S. EPA (5), il apparaît que ce choix est principalement basé sur des aspects pratiques (procédure suffisamment protectrice pour la santé dans la majorité des cas) et des considérations de gestion (coût-bénéfice acceptable). La valeur de 20 % par défaut est ainsi préconisée par la U.S. EPA (5,40), les États de la Californie (41) et du Minnesota¹⁰ (4), l'OMS (30) ainsi que par Santé Canada (29). En marge de cette approche par défaut, le GSE reconnaît qu'il est parfois approprié de déroger à la valeur de 20 %; les points suivants décrivent par ailleurs les principaux cas de figure.

Valeurs < à 20 %

La dose réelle d'exposition à une ou à plusieurs autres sources que l'eau potable pourrait dépasser 80 % de la RfD pour ce qui est de certaines substances. Cette situation serait possible par exemple dans le cas de substances se trouvant principalement dans les aliments comme certains pesticides persistants. Donc, une RSC de 20 %, appliquée au calcul de la VGS pour l'eau de consommation, se traduirait par une dose totale d'exposition supérieure à la RfD. C'est pourquoi, pour ces substances, le GSE recommandera une RSC inférieure à 20 %. Chaque cas étant unique, la valeur exacte de la RSC retenue s'appuiera sur une évaluation fondée sur le jugement des professionnels concernés. Par exemple, le GSE pourrait estimer le ratio entre la dose d'exposition moyenne cumulée par les autres sources environnementales et la dose de référence. De plus, si des valeurs de RSC indiquées dans les sources de données énumérées à la sous-section 2.2.1 sont inférieures à 20 %, alors ces valeurs seront prises en compte dans l'analyse. À titre d'exemple, des organismes ont déjà proposé, pour certaines substances, des RSC aussi faibles que 1 à 10 % (30,41,42). Par ailleurs, le potentiel de bioaccumulation de la substance pourrait aussi amener à moduler cette valeur. Ainsi, l'OMS a retenu par le passé la valeur de 1 % pour les RSC de certains pesticides sur la base de cet argument – pesticides organochlorés (43).

Valeurs > à 20 %

Certains organismes proposent des RSC supérieures à 20 % (5,30,40,41,44,45). Souvent, la justification de ces organismes tient au fait que, selon les données réelles d'exposition¹¹, la dose associée à l'eau potable représente plus de 20 % de l'exposition totale à toutes les sources d'exposition¹². Même si cet argument est valable, en pratique, le choix d'une RSC supérieure à 20 % aura pour conséquence d'augmenter la VGS par rapport à une VGS déterminée à partir d'une RSC de 20 %. Cette augmentation se traduira donc à son tour par une augmentation de la tolérance à une plus grande contamination de l'eau potable par ces substances. Ce raisonnement apparaît comme peu défendable d'un point de vue de santé publique, surtout que les VGS déterminées pour les autres sources (air, sol, etc.) tiendront aussi compte des autres sources d'exposition dont l'eau potable. Si la part de la RfD attribuée à la VGS pour l'eau potable est supérieure à 20 %, alors la part de la RfD allouée à la VGS pour ces autres sources serait donc réduite. Par conséquent, le GSE ne

¹⁰ Il est à noter que le MDH utilise également une valeur par défaut de 50 % si la RfD est fondée sur un effet observé chez le nourrisson et si le contaminant n'est pas très volatil (c'est-à-dire que sa constante de Henry est inférieure à 1×10^{-3} atm-m³/mole).

¹¹ Soit sur la base de concentrations moyennes mesurées dans l'environnement (bruit de fond) ou sur la base de concentrations mesurées lors d'un cas de contamination spécifique.

¹² Par exemple, pour le fluor, Santé Canada a appliqué une RSC de 50 %, car il estime que la moitié de l'exposition totale au fluor provient de l'eau potable, et que l'autre moitié provient des aliments et du dentifrice.

préconise pas cette approche fondée sur le ratio entre l'exposition par l'eau potable et l'exposition totale¹³.

Néanmoins, selon le GSE, la sélection d'une valeur supérieure à 20 % peut tout de même se justifier à l'occasion, et ce, dans la mesure où il est quand même possible de rester protecteur au regard de l'augmentation de la contamination et de la RfD. En effet, dans les cas où l'exposition à une substance se trouvant dans l'eau potable résulte de son traitement, cette substance constitue généralement la principale source d'exposition environnementale. Comme il n'y a pas lieu de répartir également la RfD entre toutes les sources, alors une RSC de 50 % pourra être appliquée par le GSE, ce qui est cohérent avec le fait que l'eau potable est la principale source d'exposition (ex. : exposition aux trihalométhanes). Cette approche prudente permet de s'assurer que l'exposition aux autres sources n'entraîne pas un dépassement de la RfD. De même, elle est conforme à celle de la U.S. EPA (5), à celle rapportée par Krishnan et Carrier (29) ainsi qu'à celle de l'État du Minnesota (4). Enfin, en ce qui concerne d'autres substances, si les données scientifiques actuelles tendent à démontrer que l'exposition humaine provient uniquement de l'eau potable (ex. : présence de toxines cyanobactériennes dans l'eau), alors le GSE pourra recommander une RSC de 80 %. Cette valeur permet de laisser une proportion équivalant à 20 % de la RfD dans le cas où d'autres sources d'exposition seraient découvertes dans l'avenir.

2.2.3 BALISES RELATIVES AU SCÉNARIO D'EXPOSITION DÉFINISSANT LE VOLUME D'EAU CONSOMMÉ QUOTIDIENNEMENT

Typiquement, le scénario d'exposition définissant le volume d'eau consommé quotidiennement à retenir dans l'établissement de la VGS peut relever de quatre cas de figure distincts.

Cas 1 : RfD fondée sur une étude réalisée durant toute la vie (postsevrage)

En s'inspirant des raisonnements suivis par la U.S. EPA et le MDH (4,28), le GSE élabore les VGS selon un scénario protecteur à l'égard des grands consommateurs d'eau. Ainsi, le MDH a recours pour ce faire au 95^e centile du volume d'eau consommé quotidiennement par les consommateurs seulement, pondéré sur la vie durant, selon les données de l'enquête NHANES 2005-2010 (46). De son côté, la U.S. EPA retient le 90^e centile du volume de consommation d'eau par personne dans la population américaine de 21 ans et plus, selon les données de la même enquête, mais pour la période de 2003 à 2006. Le GSE propose de recourir à un indicateur mitoyen entre ces deux balises, soit le 90^e centile de la consommation pondérée sur la vie durant, ajustée au poids corporel des consommateurs d'eau seulement. À partir des données d'enquêtes NHANES 2005-2010 citées plus haut, cette valeur a été établie à 0,035 l/kg-jour sur une durée de vie de 70 ans¹⁴. À titre de comparaison, le GSE a calculé, à l'aide de la méthode de Monte Carlo, une valeur de 0,039 l/kg-jour correspondant au 90^e centile du volume d'eau consommé quotidiennement vie durant pour des consommateurs seulement, et ce, selon des données québécoises. Cette dernière valeur a été obtenue à partir des distributions statistiques des données, antérieures à 2005, de poids corporel et de volume d'eau consommé quotidiennement pour les individus des divers groupes d'âge de la population, soit les distributions présentées dans les *Lignes directrices pour la réalisation des évaluations du risque toxicologique d'origine environnementale au Québec* publiées par l'INSPQ –

¹³ Selon Krishnan et Carrier (29), théoriquement, la RfD pourrait aussi être répartie (non équitablement) entre les cinq sources environnementales en fonction des différentes valeurs de coefficients de partage. Toutefois, le résultat d'un tel exercice serait teinté d'une importante incertitude étant donné la nécessité d'obtenir des coefficients de partage pour chacune des sources, ce qui est peu plausible en pratique (particulièrement au regard des différents types d'aliments). En conséquence, le GSE ne privilégie pas non plus cette approche, mais privilégie plutôt la répartition équitable de la RfD entre les cinq sources d'exposition environnementale.

¹⁴ Cette valeur a été obtenue par pondération des valeurs propres à chaque groupe d'âge, en fonction du rapport entre 1) la durée de vie couverte par ce groupe d'âge; et 2) la durée de vie totale (70 ans), similairement à ce qui est indiqué à la note C du tableau 2.

Lignes directrices (47). D'une part, la valeur issue de l'enquête NHANES mentionnée plus haut a une validité présumée plus élevée, car elle est basée sur des mesures réelles et non pas sur une simulation de Monte Carlo réalisée à partir d'autres données, dont certaines sont des données extrapolées et non réelles. D'autre part, la valeur issue de la simulation de Monte Carlo des données québécoises plus anciennes (0,039 l/kg-jour) est très proche de la valeur issue de l'enquête NHANES (0,035 l/kg-jour). Considérant ces aspects, le GSE propose d'utiliser la valeur issue de l'enquête NHANES de 0,035 l/kg-jour même si elle découle de données américaines. Cette valeur est plus protectrice que celle retenue par Santé Canada – 0,022 l/kg-jour (9), l'OMS – 0,033 l/kg-jour (30) et la U.S. EPA (0,03 l/kg-jour, (28)), mais elle est plus permissive que celle du MDH (0,045 l/kg-jour (4)) et de la CalEPA (0,053 l/kg-jour (48))¹⁵.

Cas 2 : RfD fondée sur une étude réalisée chez l'adulte

Dans le cas où la RfD est établie à partir d'une étude dont les sujets ont été exposés au contaminant concerné à l'âge adulte seulement (ex. : étude chez les travailleurs), la VGS doit être adaptée afin de protéger adéquatement les enfants en raison de leur exposition accrue (par unité de poids corporel) aux contaminants comparativement aux adultes. Pour ce faire, le GSE retient le V_{eau} pondéré des sept premières années de la vie, qui correspond à la période de temps minimale pouvant être considérée comme une exposition chronique à l'échelle de la vie humaine¹⁶ (49). Toujours en tenant compte des grands consommateurs d'eau, par le choix du 90^e centile des distributions issues de l'enquête NHANES 2005-2010, cette valeur pondérée est de 0,088 l/kg-jour. Elle a été calculée d'après les données de V_{eau} présentées dans le tableau 2 pour les trois classes d'âge des *Lignes directrices* de l'INSPQ (47) concernées par la pondération (soit moins de 6 mois, de 6 mois à moins de 5 ans et de 5 ans à moins de 12 ans).

Cas 3 : RfD s'appliquant à une fenêtre de susceptibilité spécifique

Si la RfD est établie pour un effet toxique se produisant à l'intérieur d'une fenêtre de susceptibilité accrue pour les enfants ou les adolescents (ex. : effets développementaux chez les nourrissons), alors les données d'exposition retenues pour calculer la VGS sont celles associées à la classe d'âge concernée des *Lignes directrices* de l'INSPQ (47) – voir le tableau 2. De plus, dans le cas où la RfD est établie à partir d'un effet observé durant la gestation, la valeur de V_{eau} retenue est celle de la femme enceinte.

Comme pour les autres cas de figure, les valeurs retenues, présentées au tableau 2, ont été sélectionnées par le GSE afin de protéger les grands consommateurs d'eau. Elles ont été calculées à partir des 90^{es} centiles des distributions du volume journalier d'eau consommé issues de l'enquête NHANES 2005-2010. Toutefois, l'utilisation de ces valeurs entraînera la détermination d'une VGS plus sévère que celle qui découlerait de l'emploi des valeurs d'exposition associées aux individus plus âgés. Par conséquent, une telle VGS est de fait adéquate au regard de ces individus. À ce titre, afin d'orienter la gestion du risque effectuée par les utilisateurs des VGS, le GSE pourra également proposer une VGS complémentaire s'appliquant uniquement à l'exposition de ces autres individus (ex. : VGS complémentaire s'appliquant uniquement aux adultes).

¹⁵ À titre de comparaison avec les hypothèses par défaut souvent prises en compte dans le domaine, la consommation de 2 l/jour pour un adulte de 70 kg correspond à une ingestion de 0,029 l/kg-jour, alors que le taux de 0,035 l/kg-jour appliqué à ce même adulte correspond à 2,45 l/jour.

¹⁶ La durée de la vie est considérée comme égale à 70 ans (47).

Tableau 2 Volumes d'eau consommés quotidiennement (V_{eau}) retenus par le GSE en fonction des classes d'âge relatives aux enfants, aux adolescents et aux femmes enceintes

Classes d'âge	90 ^e centile du volume d'eau consommé quotidiennement (l/kg-jour)
< 0,5 an ^A	0,144 ^B
0,5 an à < 5 ans ^A	0,094 ^B
5 ans à < 12 ans ^A	0,062 ^B
0 à < 7 ans	0,088 ^C
12 ans à < 20 ans ^A	0,037 ^B
Femmes enceintes	0,033 ^D

^A Classes d'âge des *Lignes directrices* de l'INSPQ (47).

^B Valeurs pondérées à partir des 90^{es} centiles des distributions de l'enquête NHANES 2005-2010 (46) chez les consommateurs d'eau seulement.

^C Valeur pondérée à partir des 90^{es} centiles du V_{eau} associés aux trois premières classes d'âge : $= ((0,5 \text{ an} \times 0,144 \text{ l/kg-jour}) + (4,5 \text{ ans} \times 0,094 \text{ l/kg-jour}) + (2 \text{ ans} \times 0,062 \text{ l/kg-jour}))/7 \text{ ans}$.

^D Valeur retenue par la U.S. EPA (50), selon les données de l'enquête NHANES 2005-2010 chez les consommateurs d'eau seulement.

Cas 4 : Scénario d'expositions multivoies

Comme mentionné à la section 2.1.5, la prise d'une douche ou d'un bain est susceptible de contribuer de manière significative à l'exposition totale à certains contaminants présents dans l'eau potable lorsque leurs propriétés physicochimiques particulières le permettent. En effet, l'absorption par l'inhalation de vapeurs et par contact cutané s'ajoute alors à celle provenant de la consommation d'eau. Dans ce cas, le paramètre V_{eau} est remplacé par une valeur de Leq pour tenir compte de toutes les voies d'exposition pertinentes. Pour décider si une valeur de Leq est appliquée, une première analyse est effectuée en se basant sur l'approche simplifiée proposée par Krishnan et Carrier (31). Cette approche repose sur l'identification des propriétés physicochimiques des substances associées à une contribution potentielle de l'exposition par inhalation ou par contact cutané qui soit au moins égale à 10 % de la dose par ingestion seulement chez l'adulte. Ainsi, le GSE tient compte de l'exposition additionnelle découlant de l'inhalation lorsque le coefficient de partage air:eau de la substance est supérieur à 0,00063. Similairement, l'exposition additionnelle découlant du contact cutané sera prise en compte lorsque le coefficient de perméabilité cutanée (K_p) de la substance est supérieur à 0,024 cm/h. Dans ces cas, le GSE évalue la consommation équivalente de la ou des voies d'exposition prises en compte en recensant et en analysant les valeurs de Leq (exprimées en Leq/kg-jour) calculées par d'autres organismes ou relevées dans la littérature scientifique.

Aux fins de la détermination de la valeur de Leq, les approches reposant sur les modèles pharmacocinétiques à base physiologique détaillées dans plusieurs documents de Santé Canada peuvent être consultées. Toutefois, ces approches peuvent être difficilement interprétables en raison des informations parfois limitées fournies sur les modèles utilisés, et du niveau de connaissances qu'il est nécessaire de maîtriser pour recourir à ces modèles. L'approche utilisée par la CalEPA dans l'élaboration de ses *Public Health Goals* (51) est une solution intéressante. Cette dernière repose sur l'estimation du pourcentage de contribution à la dose d'exposition externe totale d'un contaminant, en moyenne sur la vie durant et par les diverses voies d'exposition, en ayant recours au modèle d'estimation d'exposition multimédia CalTox (52,53). Ces pourcentages, une fois déterminés, sont utilisés pour calculer les Leq par l'application d'une règle de trois avec les valeurs obtenues pour

l'ingestion seulement¹⁷. Bien que, contrairement à la modélisation pharmacocinétique, cette approche ne repose pas sur la détermination des concentrations internes de contaminants dans l'organisme, elle présente l'avantage de fournir un accès facile à ce modèle relativement simple d'utilisation; en effet, ce modèle est présenté dans un fichier Excel téléchargeable. Il est donc ensuite possible pour l'utilisateur de considérer ses propres scénarios d'exposition et de modifier les paramètres du modèle en conséquence dans le fichier. Par ailleurs, la CalEPA décrit les valeurs de Leq obtenues au moyen de cette approche pour une panoplie de contaminants (51). Enfin, l'approche de la CalEPA tient compte de l'exposition multivoies pondérée sur la vie durant, contrairement à celle de Santé Canada qui repose sur la prise en considération de l'adulte uniquement.

Si plusieurs valeurs de Leq sont disponibles dans la littérature scientifique, suivant le recours à diverses approches, la sélection de l'approche à retenir relève du jugement des professionnels concernés.

Par ailleurs, si la VGS est déterminée d'après un scénario qui tient compte de l'exposition des enfants ou des adolescents (voir le cas 3 ci-dessus), alors le GSE aura recours à des valeurs de Leq propres aux classes d'âge concernées, si elles sont disponibles dans la littérature scientifique. Sinon, les valeurs de Leq à utiliser seront calculées en multipliant les V_{eau} des classes d'âge concernées par le rapport entre la valeur de Leq vie durant et la consommation d'eau pondérée sur cette même période (soit 0,035 l/kg-jour; voir plus haut), ou encore le rapport de ces paramètres pour la période de vie adulte seulement si ce sont les seules valeurs disponibles (par exemple, les paramètres retenus par Santé Canada). En d'autres mots, cette approche sous-tend que le rapport entre la dose absorbée découlant de l'ingestion et celle découlant des autres voies d'exposition est constant avec l'âge. Seulement quelques auteurs ont évalué cette hypothèse, et les résultats tendent plutôt à démontrer que, même si les Leq sont plus importants de manière absolue chez l'enfant que chez l'adulte, le rapport entre le Leq et le V_{eau} augmente avec l'âge (54,55). Puisqu'aucune autre donnée ne permet de quantifier plus précisément cette relation et que le calcul des valeurs de Leq vie durant s'appuie sur une démarche prudente, l'approche proposée, qui consiste à appliquer à toutes les classes d'âge le rapport [Leq vie durant/ V_{eau} vie durant], s'avère, dans le cas des enfants et des adolescents, une approche raisonnable selon le GSE.

¹⁷ Par exemple, si les expositions cutanées et par ingestion contribuent respectivement à 30 % et à 20 % de la dose totale et l'ingestion correspond à 30 ml/kg/jour, l'ingestion équivalente pour la voie cutanée sera de 30 ml/kg/jour x 30 %/20 % = 45 ml/kg/jour.

3 Valeur guide sanitaire basée sur un effet toxique sans seuil de dose

S'il n'existe théoriquement aucun niveau d'exposition sans effet nocif pour une substance donnée, une valeur guide sanitaire (VGS) sans seuil de dose (mg/l) est déterminée (4). En pratique, cette approche ne devrait s'appliquer qu'aux substances cancérigènes dont le mode d'action – MOA (*Mode of Action* en anglais) implique une mutagénicité directe¹⁸. Toutefois, si le MOA est inconnu, alors le GSE considère par défaut, à l'instar de certains auteurs, que ce MOA implique une mutagénicité directe (37). Dans les deux cas, c'est-à-dire un MOA correspondant à une mutagénicité directe ou un MOA inconnu, la VGS est calculée selon l'approche sans seuil de dose. De plus, la présente méthodologie s'applique dans le cas où une VGS doit être déterminée pour une substance cancérigène ayant un autre type de MOA sans seuil de dose (autre que la mutagénicité directe), ou pour une substance non cancérigène considérée comme sans seuil de dose. Cette méthodologie peut toutefois être adaptée au besoin par le GSE selon la nature de l'effet concerné. La section 3.2 présente d'ailleurs plus spécifiquement les conditions requises pour que le GSE calcule une VGS sans seuil de dose.

3.1 Généralités méthodologiques théoriques

3.1.1 NIVEAU DE RISQUE JUGÉ NÉGLIGEABLE

D'après l'hypothèse prudente selon laquelle la moindre exposition à une seule molécule de substance mutagène peut potentiellement engendrer une mutation et la cancérogenèse subséquente, la VGS pour les effets sans seuil de dose s'exprime par une concentration à laquelle le risque est jugé négligeable plutôt que par une concentration considérée comme sécuritaire; c'est le principe même d'une VGS sans seuil de dose. Habituellement, les organismes s'occupant d'établir des VGS pour l'eau potable fixent le niveau de risque jugé négligeable entre 10^{-5} et 10^{-6} . Ce risque correspond à 1 cas de cancer supplémentaire (par rapport aux cas attendus) au sein d'une population de 100 000 à 1 000 000 d'individus exposés durant toute leur vie au contaminant présent dans l'eau potable (4,7,9,30,56).

3.1.2 RISQUE UNITAIRE

En vue d'obtenir un niveau de risque jugé négligeable, le calcul de la VGS s'effectue à partir d'une VTR sans seuil de dose nommée **risque unitaire** (RU [mg/kg-jour^{-1}]). Le RU correspond au nombre de cas de cancer supplémentaires estimés dans une population exposée à 1 mg/kg-jour du contaminant concerné pendant sa vie entière¹⁹ par rapport à la proportion de cas attendus dans une population non exposée à ce même contaminant, mais qui est, en tous autres points, comparable à la population exposée. Le RU est calculé à partir d'un modèle statistique appliqué à une courbe dose-réponse provenant d'une étude réalisée à des doses d'exposition plus élevées que les doses d'origine environnementale. Il est déterminé au moyen d'une extrapolation linéaire vers les faibles doses. La limite supérieure de l'intervalle de confiance de la pente de la droite obtenue lors de cette extrapolation correspond au RU.

¹⁸ C'est-à-dire qui cause directement des mutations à l'ADN.

¹⁹ En guise d'exemple : 2 cas de cancer supplémentaires sur 1 000 000 de personnes exposées ou une probabilité de cancer de 2×10^{-6} .

3.1.3 DOSE MAXIMALE ASSOCIÉE À UN RISQUE NÉGLIGEABLE

Selon l'équation 2, le quotient du niveau de risque jugé négligeable (sans unité) sur le RU ($[\text{mg/kg-jour}]^{-1}$) permet de déterminer la dose maximale journalière (D_{max} ; mg/kg-jour) en dessous de laquelle le risque est jugé, non pas absent comme dans le cas de la VTR avec seuil de dose, mais négligeable (9). Ainsi, contrairement à la VTR avec seuil, la VTR sans seuil, ici nommée le RU, n'équivaut pas directement à la dose maximale journalière. Cette dose maximale journalière (D_{max}) est plutôt définie par l'équation suivante :

Équation 3

$$D_{\text{max}} = \frac{R_{\text{négligeable}}}{\text{RU}}$$

Où :

D_{max} = Dose maximale journalière associée ici à un niveau de risque jugé négligeable (mg/kg-jour)

$R_{\text{négligeable}}$ = Niveau de risque jugé négligeable (sans unité)

RU = Risque unitaire (mg/kg-jour^{-1})

3.1.4 CALCUL DE LA VALEUR GUIDE SANITAIRE SANS SEUIL

La valeur guide sanitaire (VGS) sans seuil est ensuite obtenue selon la même approche que celle employée pour élaborer la VGS avec seuil. Autrement dit, la dose maximale journalière associée à un risque négligeable est convertie en concentration équivalente dans l'eau potable à partir de valeurs de consommation journalière d'eau potable²⁰ et de poids corporel. Toutefois, aucune valeur de RSC n'est requise lors de l'élaboration de la VGS sans seuil. En effet, cette dernière est fondée sur une proportion de cas de cancer en excès par rapport au contexte où il n'y a aucune contamination de l'eau plutôt que sur un seuil d'exposition totale à respecter (soit la RfD). Enfin, l'équation générale permettant de calculer la VGS sans seuil est la suivante :

Équation 4

$$VGS_{\text{sans seuil}} = \frac{D_{\text{max}}}{V_{\text{eau}}}$$

Où :

$VGS_{\text{sans seuil}}$ = Valeur guide sanitaire basée sur un effet toxique sans seuil de dose (mg/l)

D_{max} = Dose maximale journalière associée ici à un risque jugé négligeable (mg/kg-jour)

V_{eau} = Volume d'eau consommé quotidiennement (l/kg-jour ou Leq/kg-jour)

²⁰ Valeurs ajustées au besoin pour l'exposition à l'eau potable par la voie cutanée ou par inhalation (voir la sous-section 2.2.3).

3.1.5 SENSIBILITÉ ACCRUE DES ENFANTS

Certains organismes considèrent la sensibilité toxicodynamique accrue des enfants exposés à des cancérigènes mutagènes au début de leur vie (3,4,57). Pour ce faire, ils appliquent donc des **Age Dependant Adjustment Factors (ADAF)** au RU associé à la substance. Ces facteurs n'ont pas d'unité, tout comme les facteurs d'incertitude appliqués aux POD pour les effets avec seuil de dose. Les valeurs par défaut des ADAF, qui diffèrent selon la classe d'âge visée, sont les suivantes (4,57)²¹ :

- < 2 ans : ADAF de 10
- 2 ans à < 16 ans : ADAF de 3
- 16 ans et plus : ADAF de 1

Puisque les ADAF s'appliquent à ces trois classes d'âge et qu'ils sont pondérés sur la vie entière lors de l'élaboration de la VGS sans seuil, les valeurs de consommation journalière d'eau potable et de poids corporel doivent également s'appliquer à ces trois classes et être pondérées sur la vie entière (4,57). Donc, dans le contexte du recours aux ADAF, la VGS sans seuil n'est pas élaborée selon les équations 3 et 4 présentées ci-dessus, mais plutôt selon l'équation suivante (adaptée de l'équation 4) :

Équation 5

$$VGS_{\text{sans seuil}} = \frac{R_{\text{négligeable}}}{[(RU \times ADAF_{<2} \times V_{\text{eau}<2} \times D_{<2}) + (RU \times ADAF_{2-16} \times V_{\text{eau}2-16} \times D_{2-16}) + (RU \times ADAF_{>16} \times V_{\text{eau}>16} \times D_{>16})] / 70}$$

Où :

$VGS_{\text{sans seuil}}$	=	Valeur guide sanitaire fondée sur un effet toxique sans seuil de dose (mg/l)
$R_{\text{négligeable}}$	=	Niveau de risque jugé négligeable
RU	=	Risque unitaire (mg/kg-jour) ⁻¹
ADAF	=	Facteur d'ajustement propre à la classe d'âge
V_{eau}	=	Volume quotidien de consommation d'eau, propre à la classe d'âge (l/kg-jour ou Leq/kg-jour)
D	=	Durée d'exposition propre à la classe d'âge (ans)
70	=	Durée totale de la vie (ans)

Le GSE a opté de son côté pour le recours aux ADAF lors de la détermination des VGS sans seuil. Conséquemment, il doit se servir de l'équation 5 pour calculer ce type de VGS. Les balises retenues pour appliquer les ADAF sont décrites à la sous-section 3.2.4, tandis que celles relatives au scénario d'exposition sont présentées à la sous-section 3.2.5.

²¹ Voir le document de la U.S. EPA (57) pour plus de détails concernant l'établissement des classes d'âge correspondant aux différentes valeurs d'ADAF.

3.2 Balises guidant les choix méthodologiques et paramétriques du GSE

3.2.1 CONDITIONS REQUISES POUR ÉLABORER UNE VALEUR GUIDE SANITAIRE SANS SEUIL

Le calcul de la VGS sans seuil est requis seulement en présence des deux conditions suivantes :

- 1 Selon les plus récentes évaluations des organismes reconnus (voir l'annexe 2), la substance est un cancérigène confirmé ou suspecté. Elle est donc classée parmi les substances cancérigènes pour les humains, ou parmi les substances probablement ou possiblement cancérigènes pour les humains.
- 2 Selon les plus récentes évaluations des organismes reconnus ou les données récentes de la littérature scientifique (voir l'annexe 2), le pouvoir cancérigène confirmé ou suspecté de la substance est ou serait attribuable à un MOA impliquant une mutation directe ou bien ce MOA est inconnu.

Lorsque ces deux conditions sont présentes, le GSE procède à la recension des RU parmi ceux disponibles, puis à la sélection de l'un d'entre eux (voir la sous-section 3.2.3). À l'inverse, si la substance est reconnue comme n'étant probablement pas un cancérigène pour l'humain, qu'il est impossible de la classer quant à son potentiel cancérigène ou qu'il est prouvé qu'elle est cancérigène chez l'humain²², mais agit selon un mécanisme d'action avec seuil, l'élaboration d'une VGS sans seuil n'est pas requise. Conséquemment, aucun RU n'est recherché à cette étape si l'une de ces conditions se présente.

3.2.2 SÉLECTION D'UN NIVEAU DE RISQUE JUGÉ NÉGLIGEABLE

En accord avec les *Lignes directrices* de l'INSPQ (47), un niveau de risque jugé négligeable de 10^{-6} est retenu par le GSE. Il s'agit du niveau généralement considéré par de nombreux organismes nationaux et internationaux comme négligeable du point de vue toxicologique.

3.2.3 PROCESSUS DE SÉLECTION D'UN RISQUE UNITAIRE

Les mêmes sources documentaires que celles utilisées pour la recension des RfD sont employées pour la recension des RU lors de l'élaboration des VGS avec seuil (voir la sous-section 2.2.1). Aussi, la qualité des différents RU recensés est évaluée selon les mêmes critères retenus pour apprécier les POD des VGS avec seuil (voir la sous-section 2.2.1 et l'annexe 1). La sélection du RU est toutefois laissée au jugement professionnel, car aucun modèle statistique particulier n'est préconisé a priori pour le calcul du POD à l'origine de l'extrapolation linéaire.

3.2.4 BALISES ENCADRANT L'APPLICATION DES *AGE DEPENDANT ADJUSTMENT FACTORS*

La U.S. EPA (57) applique seulement les *Age Dependant Adjustment Factors* (ADAF) aux cancérigènes dont l'action mutagène directe est prouvée. L'État du Minnesota recommande par contre d'appliquer par défaut les ADAF à tous les cancérigènes dont la mutagénicité directe est seulement suspectée ou dont le MOA est inconnu (4). C'est d'ailleurs cette dernière approche qui est retenue, car, tout comme le MDH, le GSE considère que la mutagénicité directe ne peut être écartée lorsque les données scientifiques ne permettent pas d'établir le MOA. De plus, aucun ADAF n'est appliqué si le RU est basé sur une étude cancérigène réalisée pendant les premiers stades de la vie (ex. : présevrage), étant donné que celle-ci prend déjà en compte la sensibilité toxicodynamique accrue des nouveau-nés lors de cette période (4,57).

²² C'est-à-dire prouvé, possible ou probable.

Si des données propres à la substance sont disponibles et jugées adéquates, des ADAF spécifiques peuvent remplacer les valeurs par défaut (4,57). Le cas échéant, les ADAF les plus adéquats doivent être sélectionnés par le GSE sur la base des arguments présentés par les différents auteurs proposant des valeurs d'ADAF spécifiques.

3.2.5 BALISES ENCADRANT LE SCÉNARIO D'EXPOSITION

Selon l'équation 5 (voir la section 3.1), les valeurs de V_{eau} sont celles relatives aux trois classes d'âge auxquelles les ADAF s'appliquent. Ces valeurs, indiquées dans le tableau 3, ont été pondérées à partir des 90^{es} centiles des distributions du V_{eau} issues de l'enquête NHANES 2005-2010 chez les consommateurs d'eau seulement²³.

Tableau 3 Volumes d'eau consommés quotidiennement (V_{eau}) retenus par le GSE pour l'élaboration des VGS sans seuil

Classes d'âge	90 ^e centile du volume d'eau consommé quotidiennement (l/kg-jour) ^A
< 2 ans	0,094
2 à < 16 ans	0,052
≥ 16 ans	0,034

^A Valeurs pondérées à partir des 90^{es} centiles des distributions de l'enquête NHANES 2005-2010 chez les consommateurs d'eau seulement (46).

Enfin, si, lors de l'utilisation de l'eau potable, l'exposition par inhalation ou par contact cutané représente également une exposition significative au contaminant concerné, alors la méthodologie décrite à la sous-section 2.2.3 s'applique (voir le cas 4). Ainsi, pour obtenir les Leq correspondants, les valeurs présentées dans le tableau 3 sont multipliées par le rapport entre la consommation équivalente vie durant (Leq/kg-jour) et la consommation d'eau pondérée sur la vie durant (soit 0,035 l/kg-jour ; voir ci-dessus).

3.3 Recommandation du GSE pour certaines substances cancérigènes

À l'instar de plusieurs autres organismes (58-64), lorsque la substance est classée à titre de cancérigène pour l'humain (ex. : groupe 1 du CIRC) ou lorsqu'il est question d'une substance non cancérigène pour laquelle aucun seuil de dose n'est établi, le GSE présente habituellement la valeur de la VGS sans seuil accompagnée d'une mention disant que les concentrations de cette substance devraient être abaissées au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre au nom du principe ALARA (*As Low as Reasonably Achievable*).

²³ Le 90^e centile du volume d'eau consommé quotidiennement par unité de poids corporel (présenté au tableau 3) pour les moins de 2 ans, soit 0,094 l/kg-jour, est égal à celui présenté dans le tableau 2 pour les enfants de 6 mois à moins de 5 ans. En effet, les valeurs employées pour la pondération effectuée chez les moins de 2 ans sont celles des nourrissons de moins de 6 mois et des enfants de 6 mois à moins de 5 ans. Comme l'étendue de cette dernière classe d'âge dépasse l'étendue d'âge visée par la pondération, soit moins de 2 ans, et compte tenu du fait que les valeurs associées aux enfants âgés de 6 mois à moins de 5 ans ont un poids de 75 % dans la pondération, la valeur présentée dans le tableau 3 est probablement légèrement sous-estimée.

4 Conclusion

Ce guide méthodologique se veut un outil permettant d'orienter, dans un souci de transparence et d'uniformité, l'approche suivie par le GSE de l'INSPQ pour déterminer et évaluer les VGS chroniques de l'eau potable. Il doit être utilisé en conjonction avec le jugement professionnel.

Le GSE juge que les choix méthodologiques qui y sont décrits sont raisonnables, argumentés et fiables. Cette décision ne signifie pas que certains des choix différents faits par d'autres organismes sanitaires constituent des contradictions avec ce qui est présenté ici. Cet état de fait met toutefois en lumière l'incertitude inhérente à toute approche d'évaluation et de détermination de VGS. Qui plus est, le développement de nouvelles connaissances scientifiques dans le domaine pourrait, avec le temps, rendre nécessaire la réévaluation de certains des choix qui ont été faits. Ainsi, ce guide est appelé à évoluer au gré des connaissances scientifiques afin de refléter le plus possible l'état de ces connaissances.

5 Références

1. Gouvernement du Québec. Règlement sur la qualité de l'eau potable, RLRQ c Q-2, r. 40 [En ligne]. Gouvernement du Québec ; À jour au 1^{er} février 2021. Disponible : <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/Q2/Q2R40.htm>
2. Annexe L : Méthodologie d'élaboration des valeurs-guide sous-chroniques. Dans : Groupe de travail *ad hoc* sur l'élaboration du guide d'intervention lors de dépassement de normes chimiques dans l'eau potable. Outil d'aide à la décision lors de dépassement de normes ou de contaminations chimiques dans l'eau potable [En ligne]. Québec (Québec) : Institut national de santé publique du Québec; 2015. p. 149-158. Disponible : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/eau/guide-eau_version2015.pdf
3. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Valeurs sanitaires de référence (VR) – Guide des pratiques d'analyse et de choix, saisine n°2011-SA-0355 [En ligne]. Paris (FR) : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; 2012. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2011sa0355Ra.pdf>
4. Minnesota Department of Health. Statement of need and reasonableness – Proposed amendment to rules governing health risk limits for groundwater, Minnesota rules, 4717.7810 et seq. [En ligne]. Minnesota Department of Health; 2008. Disponible : <https://www.leg.mn.gov/archive/sonar/SONAR-03733.pdf#page=2>
5. U.S. EPA. Methodology for deriving ambient water quality criteria for the protection of human health, report no. EPA-822-B-00-004 [En ligne]. Washington, D.C. (WA) : U.S. Environmental Protection Agency; 2000. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/default/files/2018-10/documents/methodology-wqc-protection-hh-2000.pdf>
6. Sidhu KS. Standard setting processes and regulations for environmental contaminants in drinking water: state versus federal needs and viewpoints. Regul Toxicol Pharmacol. 1991;13(3):293-308.
7. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Risk assessment guidelines. Guidance manual for preparation of health risk assessments (Air toxics hot spots program) [En ligne]. California Environmental Protection Agency; 2015. Disponible : <http://oehha.ca.gov/media/downloads/cnr/2015guidancemanual.pdf>
8. Minnesota Department of Health. Statement of need and reasonableness proposed amendments to the rules on health risk limits for groundwater, Minnesota Rules, Chapter 4717, Parts 7500, 7850, and 7860 [En ligne]. Minnesota Department of Health; 2015. Disponible : <http://www.leg.state.mn.us/archive/sonar/SONAR-04257.pdf>
9. Santé Canada. Partie I : Approches pour l'établissement des recommandations concernant l'eau potable [En ligne]. Santé Canada ;1995. Document archivé sans mise à jour. Disponible : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/part_i-partie_i/parti-partiel-fra.pdf
10. U.S. Environmental Protection Agency. A review of the reference dose and reference concentration processes (rapport no. EPA/630/P-02/002F) [En ligne]. Washington, D.C., WA : U.S. Environmental Protection Agency; 2002. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>

11. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Benchmark dose technical document – Risk Assessment Forum. [En ligne]. U.S. Environmental Protection Agency; 2012. Disponible : https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf
12. Minnesota Department of Health. Health based guidance for water. Toxicological summary for: Manganese (Mn) [En ligne]. Minnesota Department of Health; 2020. Disponible : <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/manganese.pdf>
13. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Recommended use of body weight 3/4 as the default method in derivation of the oral reference dose (rapport no EPA/100/R11/0001) [En ligne]. Washington, D.C., WA : U.S. Environmental Protection Agency; 2011. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/recommended-use-of-bw34.pdf>
14. Klaassen CD, Casarett LJ, Doull J. Casarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons]. 8^e éd. New-York, NY : McGraw-Hill Education; 2013.
15. Appendix C: Overview of risk assessment. Dans : National Research Council. Applications of toxicogenomic technologies to predictive toxicology and risk assessment [En ligne]. National Academies Press (US); 2007. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10201/>
16. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Guidelines for developmental toxicity risk assessment (rapport no EPA/600/FR-91/001) [En ligne]. U.S. Environmental Protection Agency; 1991. Disponible : https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/dev_tox.pdf
17. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Guidelines for reproductive toxicity risk assessment (rapport no EPA/630/R-96/009) [En ligne]. Washington (D.C), WA : U.S. Environmental Protection Agency; 1996. Disponible : https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/guidelines_repro_toxicity.pdf
18. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Guidelines for neurotoxicity risk assessment (rapport no : EPA/630/R-95/001F) [En ligne]. Washington (D.C.), WA : Environmental Protection Agency; 1998. Disponible : https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/neuro_tox.pdf
19. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Benchmark dose technical guidance (rapport no EPA/100/R-12/001) [En ligne]. Washington (D.C), WA : U.S. Environmental Protection Agency; 2012. Disponible : https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf
20. International Programme on Chemical Safety. Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (Environmental health criteria 239) [En ligne]. Genève, CH : Organisation mondiale de la Santé; 2009. Disponible : <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc239.pdf>
21. Dourson ML, Felter SP, Robinson D. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol. 1996;24(2 Pt 1):108-20.
22. Dourson ML, Stara JF. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. Regul Toxicol Pharmacol. 1983;3(3):224-38.

23. Haber L. Overview of approach to noncancer risk assessment. Dans : Lipscomb JC, Ohanian E, rédacteurs. Toxicokinetics and risk assessment. New York, NY : Informa Healthcare; 2006. P. 1-25.
24. Ritter L, Totman C, Krishnan K, Carrier R, Vézina A, Morisset V. Deriving uncertainty factors for threshold chemical contaminants in drinking water. J Toxicol Environ Health B Crit Rev.;10(7):527-57.
25. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Guidance for applying quantitative data to develop data-derived extrapolation factors for interspecies and intraspecies extrapolation (rapport no EPA/100/R-14/002F) [En ligne]. U.S. Environmental Protection Agency; 2014. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/ddef-final.pdf>
26. Meek ME, Renwick A, Ohanian E, Dourson M, Lake B, Naumann BD, *et al.* Guidelines for application of chemical-specific adjustment factors in dose/concentration-response assessment. Toxicology. 2002 Dec 27;181-182:115-20.
27. Organisation mondiale de la Santé. Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment (Harmonization Project Document No. 2) [En ligne]. Genève, CH : Organisation mondiale de la Santé. Disponible : <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj2.pdf>
28. U.S. Environmental Protection Agency. Human health ambient water quality criteria: 2015 update (rapport no EPA 820-F-15-001) [En ligne]. U.S. Environmental Protection Agency; 2015. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/human-health-2015-update-factsheet.pdf>
29. Krishnan K, Carrier R. The use of exposure source allocation factor in the risk assessment of drinking-water contaminants. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2013;16(1):39-51.
30. Organisation mondiale de la Santé. Directives de qualité pour l'eau de boisson intégrant le premier additif (4e édition) [En ligne]. Organisation mondiale de la Santé; 2017. Disponible : <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789241549950>
31. Eya B, Qiao D, Sutherland-Ashley K, Wang Y. Updated public health goals for carbofuran, diquat, endrin, picloram and thiobencarb. [En ligne]. Office of Environmental Health Hazard Assessment; 2016. Disponible : <https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/chemicals/phg/pesticidebatch092316.pdf>
32. Krishnan K, Carrier R. 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):300-16.
33. Doornaert B, Pichard A. Valeurs toxicologiques de référence : comment choisir ? Environnement, Risques & Santé [En ligne]. 2006 ;5(3) :191-8. Disponible : http://www.jle.com/fr/revues/ers/e-docs/valeurs_toxicologiques_de_reference_comment_choisir_268391/article.phtml?tab=texte
34. Rooney AA, Boyles AL, Wolfe MS, Bucher JR, Thayer KA. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. Environ Health Perspect [En ligne]. 2014;122(7) :711-18. Disponible : <http://ehp.niehs.nih.gov/1307972>

35. Stedeford T, Zhao QJ, Dourson ML, Banasik M, Hsu C-H. The application of non-default uncertainty factors in the U.S. EPA's Integrated Risk Information System (IRIS). Part I: UF(L), UF(S), and "other uncertainty factors." J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2007;25(3):245-79.
36. Centre international de Recherche sur le Cancer [En ligne]. Centre international de Recherche sur le Cancer; 2021. Agents classés par les monographies du CIRC, volumes 1-129. Disponible : <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>
37. U.S. Environmental Protection Agency's Risk Assessment Forum. Guidelines for carcinogen risk assessment (EPA/630/P-03/001B) [En ligne]. Washington, D.C (WA). : U.S. Environmental Protection Agency; 2005. Disponible : https://www3.epa.gov/airtoxics/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf
38. Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la Loi sur les produits antiparasitaires dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine - Document de principes (Document # SPN2008-01) [En ligne]. Ottawa, (Ontario) : Santé Canada. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/rapports-publications/pesticides-lutte-antiparasitaire/politiques-lignes-directrices/document-principes/2008/utilisation-facteurs-incertitude-facteur-issu-loi-produits-antiparasitaires-evaluation-risques-pesticides-sante-humaine-spn2008-01.html>
39. U.S. Environmental Protection Agency [En ligne]. U.S. Environmental Protection Agency; 2002. Determination of the appropriate FQPA safety factor(s) in assessing pesticide tolerances. Disponible : <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/determination-appropriate-fqpa-safety-factors>
40. U.S. Environmental Protection Agency. 2012 edition of the drinking water standards and health advisories (EPA 822-S-12-001) [En ligne]. Washington (D.C.) : U.S. Environmental Protection Agency; 2012. Disponible : <http://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100N01H.PDF?Dockkey=P100N01H.PDF>
41. Howd RA, Brown JP, Fan AM. Risk assessment for chemicals in drinking water: estimation of relative source contribution. Dans : Baltimore, MA; 2004. Disponible : <http://oehha.ca.gov/media/downloads/water/report/rscposter2.pdf>
42. Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : pièces à l'appui. Le formaldéhyde [En ligne]. Santé Canada ; 1997 (révisé en 2003). Disponible : <http://canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/water-formaldehyde-eau/index-fra.php>
43. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality - Vol. 1 : Recommendations. Genève, Suisse : World Health Organization; 1984. Disponible à : <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/water-safety-and-quality/drinking-water-quality-guidelines/previous-editions>
44. Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : pièces à l'appui. Document technique – L'antimoine [En ligne]. Santé Canada ; 1997 (révisé en 1999). Disponible : <http://www.canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/water-antimony-antimoine-eau/index-fra.php>

45. Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Document technique – fluorure [En ligne]. Ottawa (ON) : Santé Canada ; 2010. Disponible : <http://www.canadiensensante.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/water-fluoride-fluorure-eau/index-fra.php>
46. Table 3-21: Two-day average consumer-only estimates of combined direct and indirect water ingestion based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2010: Community water (ml/kg-day). Dans : U. S. Environmental Protection Agency. Update for chapter 3 of the exposure factors handbook – Ingestion of water and other select liquids [En ligne]. Washington, DC : U.S. Environmental Protection Agency ; 2019. p. 3-62-3-63. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/default/files/2019-02/documents/efh - chapter 3 update.pdf>
47. Équipe scientifique sur les risques toxicologiques. Lignes directrices pour la réalisation des évaluations du risque toxicologique d'origine environnementale au Québec [En ligne]. Institut national de santé publique du Québec ; 2012. Disponibilité : https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1440_LignesDirectRealEvaRisqueToxicoOrigEnvirosanteHum.pdf
48. Chapter 8: water intake. Dans : California Environmental Protection Agency et Office for Environmental Health Assessment. Air toxics hot spots program risk assessment guidelines. Technical support document for exposure assessment and stochastic analysis [En ligne]. California Environmental Protection Agency et Office of Environmental Health Hazard Assessment; 2012. Disponible : <https://oehha.ca.gov/air/crn/notice-adoption-technical-support-document-exposure-assessment-and-stochastic-analysis-aug>
49. Risk Assessment Forum. Guidelines for human exposure assessment (EPA/100/B-19/001). [En ligne]. Washington, D.C. : U. S. Environmental Protection Agency; 2019. Disponible : https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-01/documents/guidelines_for_human_exposure_assessment_final2019.pdf
50. Table 3-63: Two-day average consumer-only drinking water intake: Pregnant and lactating women, and women of child-bearing age (13 to < 50 years. Dans : U. S. Environmental Protection Agency. Update for chapter3 of the exposure factors handbook – Ingestion of water and other select liquids [En ligne]. Washington, DC : U.S. Environmental Protection Agency ; 2019. p. 3-108–3-109. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/default/files/2019-02/documents/efh - chapter 3 update.pdf>
51. California Office of Environmental Health Hazard Assessment. Public Health Goals (PHGs). [En ligne]. California Office of Environmental Health Hazard Assessment; 2021. Disponible : <https://oehha.ca.gov/water/public-health-goals-phgs>
52. McKone, TE. CalTOX, a multimedia total exposure model for hazardous-waste sites –Part 1: Executive summary (prepared for California Environmental Protection Agency) [En ligne]. Livermore (CA) : Lawrence Livermore National Laboratory; 1993. Disponible : <https://www.osti.gov/biblio/139702>
53. The University of California, Lawrence Livermore National Laboratory. CalTOX™, a multimedia total exposure model for hazardous-waste sites - Spreadsheet user's guide (Version 1.5) [En ligne]. The University of California et Lawrence Livermore National Laboratory; 1994. Disponible : https://shinh.utasites.cloud/assets/CalTOX_users_guide.pdf
54. Valcke M, Krishnan K. An assessment of the interindividual variability of internal dosimetry during multi-route exposure to drinking water contaminants. Int J Environ Res Public Health. 2010;7(11):4002-22.

55. Haddad S, Tardif G-C, Tardif R. Development of physiologically based toxicokinetic models for improving the human indoor exposure assessment to water contaminants: trichloroethylene and trihalomethanes. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2006;69(23):2095–136.
56. U.S. Environmental Protection Agency. EPA response to scientific views from the public on draft updated national recommended water quality criteria for the protection of human health – Docket ID No. EPA-HQ-OW-2014-0135 (EPA 822-R-15-001) [En ligne]. U.S. Environmental Protection Agency; 2015. Disponible : <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/epa-response-to-public-comments-to-human-health-final-criteria.pdf>
57. U.S. Environmental Protection Agency. Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens (EPA/630/R-03/003F) [En ligne]. Washington, D.C. (WA) : U.S. Environmental Protection Agency; 2005. Disponible : https://www3.epa.gov/airtoxics/childrens_supplement_final.pdf
58. Gouvernement du Canada. Règlement sur la radioprotection, DORS/2000-203 [En ligne]. Gouvernement du Canada; 2000 (mis à jour le 18-12-2017). Disponible : <http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2000-203/page-1.html>
59. Santé Canada. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Document technique – L'arsenic [En ligne]. Ottawa (ON); 2006. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/publications/vie-saine/recommandations-pour-qualite-eau-potable-canada-document-technique-arsenic.html>
60. International Commission on Radiological Protection. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP publication 103). *Ann ICRP* [En ligne]. 2007;37(2-4). Disponible : <http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>
61. Santé Canada. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Document technique – Le chlorure de vinyle [En ligne]. Ottawa (ON) : Santé Canada; 2013. Disponibilité : <https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/publications/healthy-living-vie-saine/water-vinyl-chloride-chlorure-vinyle-eau/alt/water-vinyl-chloride-chlorure-vinyle-eau-fra.pdf>
62. Gouvernement du Canada [En ligne]. Gouvernement du Canada; 2009. Lignes directrices sur le radon du gouvernement du Canada. Santé Canada. Disponibilité : http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/radiation/radon/guidelines_lignes_directrice-fra.php
63. Scientific Committee on Health and Environmental Risk, Scientific Committee on Consumer Products et Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Risk assessment methodologies and approaches for genotoxic and carcinogenic substances [En ligne]. Commission européenne; 2009. Disponible : http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_113.pdf
64. National Toxicology Program, Office of Health Assessment and Translation. OHAT risk of bias rating tool for human and animal studies [En ligne]. 2015. Disponible : https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/riskofbiastool_508.pdf

Annexe 1

Grille comparative des VGS publiées par différents organismes reconnus et grille comparative des POD/RU et des facteurs d'incertitude publiés par les organismes reconnus ou dans la littérature scientifique

Tableau 1a : Grille comparative des VGS publiées par les organismes reconnus

Organisme	Unité	GSE (Valeur guide sanitaire)	Santé Canada (CMA ^A)	OMS (valeur- guide)	U.S. EPA (MCLG, MCL et HA ^B)	CalEPA/ OEHHA (PHG ^C)	Minnesota Department of health (HRL, HBV ou RAA ^D)	Autre
Valeur de la norme ou valeur guide	mg/L							
Document de référence								
Poids corporel	Adulte (kg)							
	Enfant (kg)							
	Nourrisson (kg)							
Consommation d'eau quotidienne	Adulte (L/j)							
	Enfant (L/j)							
	Nourrisson (L/j)							
Consommation d'eau quotidienne /kg pds corporel	(L/kg-j)							
Apport de l'eau potable (RSC)	%							
Dose de référence (RfD) pour une approche avec seuil de dose	mg/kg-j							
Risque unitaire (RU) pour une approche sans seuil de dose	mg/kg-j							
Niveau de risque jugé négligeable pour une approche sans seuil de dose								
Étude-clé et point de départ pour déterminer la RfD ou RU								

^A CMA : Concentration maximale acceptable dans l'eau potable ou MAC : *Maximum Acceptable Concentration*.

^B MCLG : *Maximum Concentration Level*; MCLG : *Maximal Concentration Level Guidance*; HA : *Health Advisories* déterminés pour diverses périodes de temps.

^C PHG : *Public Health Goal*.

^D HRL : *Health Risk Limits*; HBV : *Health-Based Values*; RAA : *Risk Assessment Advice*.

Le GSE effectue une évaluation de la qualité des études ayant permis aux organismes appropriés de déterminer les POD et les RU, à l'aide des informations colligées dans la grille ci-dessus. Tout d'abord, l'étude doit être suffisamment détaillée afin de répondre aux questions principales suivantes (33) :

- Est-ce que l'exposition est suffisamment détaillée (ex. : voies, doses, fréquence, durée)?
- Est-ce qu'il y a présence d'un groupe témoin?
- Est-ce que l'effet critique sur la santé retenu est décrit précisément?
- Est-ce que les méthodes statistiques utilisées sont bien décrites?

Ensuite, le GSE évalue, au besoin, la validité interne²⁴ de l'étude au moyen de la démarche proposée par le National Institute of Environmental Health Sciences (34). Cette démarche, spécifiquement applicable aux questions de santé environnementale, concerne autant les études animales que les études épidémiologiques. Concrètement, l'évaluation de la validité interne s'effectue à partir d'un questionnaire portant sur différents types de biais (ex. : sélection, confusion, détection). Le rapport du National Institute of Environmental Health Sciences décrit par ailleurs en détail la procédure à suivre pour évaluer la validité interne d'une étude (34).

²⁴ Aussi appelée *évaluation du risque de biais*.

Tableau 1b : Grille comparative des POD/RU et des facteurs d'incertitude publiés par les organismes reconnus ou dans la littérature scientifique

Organismes						
Année						
Numéro CAS de la substance						
Étude clé						
Financement de l'étude clé						
Espèce étudiée						
Voie d'exposition (gavage, ingestion, inhalation, contact cutané)						
Milieu d'exposition (ex. : eau potable, aliments, air)						
Durée de l'exposition						
Effets observés						
Effet critique (indiquer le seuil de signification statistique)						
Mode d'action						
Courbe dose-réponse (oui/non)						
POD – NOAEL, LOAEL ou BMDL (mg/kg-j)						
HED – NOAEL, LOAEL ou BMDL (mg/kg-j)						
Ajustement temporel						
Facteurs d'incertitude						
RU (mg/kg-j) ⁻¹						
Modèle d'extrapolation linéaire						

À remplir si l'étude clé est une étude épidémiologique						
Type d'étude						
Lieu de l'étude						
Nombre de personnes étudiées						
Type de population						
Population témoin						
Évaluation de l'exposition						
Analyse statistique						
Contrôle des facteurs confondants et des coexpositions						
Force de l'association						
À remplir si l'étude clé est une étude effectuée chez des animaux de laboratoire						
Sexe, souche et âge						
Nombre d'animaux étudiés par lot (exposés et témoins)						
Composition, pureté et origine de la substance						
Doses ou concentrations d'exposition						
Fréquence d'exposition						
Exposition(s) non contrôlée(s)						

Annexe 2

Établissement de la cancérogénicité

Établissement de la cancérogénicité

L'établissement de la cancérogénicité devrait se baser sur la classification du Centre international de Recherche sur le Cancer – CIRC (36) ou de la U.S. EPA (37), comme le montre le tableau 5. Cependant, le jugement professionnel devra prendre en compte d'autres éléments, notamment l'année de publication de ces évaluations, les nouvelles connaissances enrichissant la littérature actuelle ainsi que la qualité et la cohérence des évaluations. Il importe également de vérifier si le classement établi par l'organisme ayant effectué la classification tient compte de toutes les voies d'exposition ou de voies d'exposition particulières (comme l'inhalation seulement). Dans le cas où les effets cancérogènes concernent uniquement des voies d'exposition non appropriées au contexte de la consommation d'eau potable, l'élaboration d'une VGS pour ces effets n'est peut-être pas utile; cette évaluation est laissée au jugement professionnel.

Tableau 1 : Classification de la cancérogénicité selon le CIRC et la U.S. EPA

Définition	Classement du CIRC	Classement de la U.S. EPA (ancien classement datant de 1986)
Substances cancérigènes pour les humains	Groupe 1	<i>Carcinogenic to humans (H)</i> (Classe A)
Substances probablement cancérigènes pour les humains	Groupe 2A	<i>Likely to be carcinogenic to humans</i> (Classes B1 et B2)
Substances possiblement cancérigènes pour les humains	Groupe 2B	<i>Suggestive evidence of carcinogenic potential (S)</i> (Classe C)
Substances probablement non cancérigènes pour les humains	Groupe 4	<i>Not likely to be carcinogenic to humans (N)</i> (Classe E)
Données ne permettant pas de faire une évaluation	Groupe 3	<i>Inadequate information to assess carcinogenic potential (I)</i> (Classe D)

www.inspq.qc.ca

