

Cette présentation a été effectuée le 21 novembre 2016, au cours de la journée « Relever les défis de l'harmonisation des pratiques en santé au travail » dans le cadre des 20es Journées annuelles de santé publique (JASP 2016). L'ensemble des présentations est disponible sur le site Web des JASP à la section Archives au : <http://jasp.inspq.qc.ca>.



Centre d'expertise
et de référence

santé recherche
innovation centre d'expertise et de référence
infectieuses santé environnementale promotion de soi

Risque pour la santé de la travailleuse enceinte et du fœtus : qu'en dit la littérature scientifique ?

Mathieu Valcke, Ph. D.
Équipe scientifique sur l'évaluation du risque toxicologique et radiologique
Journées annuelles de santé publique, 21 novembre 2016

www.inspq.qc.ca

microbiologie pron
sécurité et prévention des traumatismes
recherche santé au tr

Institut national
de santé publique
Québec

Objectifs

- I. Donner un aperçu des évidences scientifiques disponibles concernant le lien entre l'exposition aux trihalométhanes (THM) et les effets sur le fœtus.
- II. Rapporter l'impact du travail en piscine sur l'exposition.
- III. Mettre en lumière les possibles différences d'exposition entre les femmes enceintes et celles qui ne le sont pas, en piscine tout comme en milieu résidentiel.

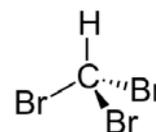
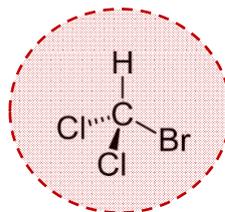
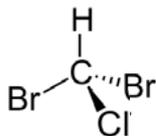
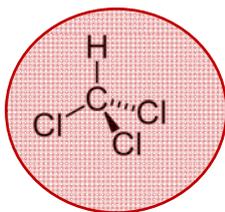
Aperçu

- Généralités sur les THM
- Études des effets des THM sur le fœtus
- Exposition des travailleurs en piscine aux THM
 - Mesures
 - Modélisations
- Comparaison de modélisations obtenues chez les femmes enceintes avec celles qui ne le sont pas

Généralités sur les THM

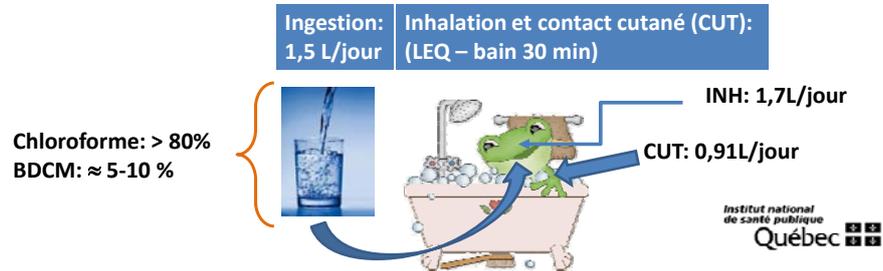
- Sous-produits de la désinfection; se forment par interactions avec la matière organique
- 4 molécules:

TCM (chloroforme), DBCM, BDCM, bromoforme



Généralités sur les THM

- Cancérogénicité du chloroforme et BDCM: CIRC 2B
- CMA, eau potable (Santé Can): 80 µg/L, THM **totaux**
 - Basée sur l'hépatotoxicité du chloroforme chez le chien
 - DJA de **6,2 µg/kg.jr**, 80% via l'eau potable
 - Exposition « multivoies » (« litres-équivalents », LEQ):



Effets des THM sur le foetus



www.inspq.qc.ca

Institut national de santé publique Québec

Overview of Disinfection By-products [DBP] and Associated Health Effects

Cristina M. Villanueva & Sylvaine Cordier & Laia Font-Ribera & Lucas A. Salas & Patrick Levallois. (Curr Envir Health Rpt. DOI 10.1007/s40572-014-0032-x)



- Associations avec certains types de cancer
 - Vessie et plusieurs DBP (relation causale non concluante)
 - Colorectal (résultats contradictoires)
 - Autres sites : évidences insuffisantes
 - Impact possible d'un polymorphisme génétique
 - Entité toxique d'intérêt: métabolites
- Effets sur la santé respiratoire (chloramines)
- Effets sur la reproduction
 - Fertilité masculine, mortinatalité, malformations congénitales ⇒ évidences contradictoires
 - Durée de la grossesse ⇒ pas de relation
 - et ...

Institut national
de santé publique
Québec

7

Overview of Disinfection By-products and Associated Health Effects

Cristina M. Villanueva & Sylvaine Cordier & Laia Font-Ribera & Lucas A. Salas & Patrick Levallois. (Curr Envir Health Rpt. DOI 10.1007/s40572-014-0032-x)



- Retard de croissance
 - issue de grossesse la plus étudiée
 - Pas de risque mis clairement en évidence, sauf à l'occasion pour les [] > 80 µg/L
 - Souvent, nombreuses limites méthodologiques
 - Aucun mécanisme clairement suggéré

68. Bove F, Shim Y, Zeitz P. Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 1:61-74.
69. Nieuwenhuijzen MJ, Toledano MB, Eaton N, et al. Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med.* 2000;57(2):73-85.
70. Infante-Rivard C. Drinking water contaminants, gene polymorphisms, and fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2004;112(11):1213-6.
71. Hoffman CS, Mendola P, Savitz DA, et al. Drinking water disinfection by-product exposure and fetal growth. *Epidemiology.* 2008;19(5):729-37.
72. Villanueva CM, Gmicia-Lavedan E, Ibarluzea J, et al. Exposure to trihalomethanes through different water uses and birth weight, small for gestational age, and preterm delivery in Spain. *Environ Health Perspect.* 2011;119(12):1824-30.
73. Levallois P, Gingras S, Marcoux S, et al. Maternal exposure to drinking-water chlorination by-products and small-for-gestational-age neonates. *Epidemiology.* 2012;23(2):267-76. *One of the most recent studies on pregnancy outcomes and DBP exposure, based on a robust methodology and very detailed exposure assessment.*
74. Costet N, Garlantec R, Monfort C, et al. Environmental and urinary markers of prenatal exposure to drinking water disinfection by-products, fetal growth, and duration of gestation in the PELAGIE birth cohort (Brittany, France, 2002-2006). *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):263-75. *The first study on pregnancy outcomes using a biomarker of DBP exposure (urinary trichloroacetic acid).*
75. Grellier J, Benett J, Patelarou E, et al. Exposure to disinfection by-products and adverse birth outcomes related to fetal growth and prematurity—a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2010;21(3):300-13.
76. Zhou WS, Xu L, Xie SH, et al. Decreased birth weight in relation to maternal urinary trichloroacetic acid levels. *Sci Total Environ.* 2012;416:105-10.

8

Maternal Exposure to Drinking-water Chlorination Byproducts and Small-for-gestational-age Neonates

(Levallois et al., *Epidemiology* 2012;23: 267–276)

- Étude cas-témoins: 571 cas (“SGA”: poids $\leq 10^e$ centile, 37^e semaine), 1925 contrôles
- Évaluation de l’exposition:
 - Questionnaire (exposition au troisième trimestre, facteurs de confusions)
 - Échantillonnage mensuel des THM dans le réseau de distribution (variations spatiales et temporelles)
 - Estimation des doses ingérées, et absorbées (modélisation)

Institut national
de santé publique
Québec

9

Maternal Exposure to Drinking-water Chlorination Byproducts and Small-for-gestational-age Neonates

(Levallois et al., *Epidemiology* 2012;23: 267–276)

➤ Résultats:

TABLE 2. Estimation of Third Trimester CBP Concentrations ($\mu\text{g/L}$) in Tap Water at Participating Residences of SGA Cases and Controls, Québec City Area, 2006–2008

	Chlorination By-products Concentrations ($\mu\text{g/L}$)	
	Cases Mean (SD)	Controls Mean (SD)
Trihalomethanes ^a		
Chloroform	43.3 (40.7)	41.1 (39.2)
Bromodichloromethane	4.7 (3.1)	4.7 (2.9)
Chlorodibromomethane	1.3 (1.4)	1.3 (1.4)
Bromoform	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)
Brominated trihalomethanes	6.1 (4.1)	6.1 (3.9)
Total trihalomethanes	49.3 (39.8)	47.2 (38.3)

- Pas de relation concentration-réponse
- RC significatif seulement lorsque les [] de THM totaux sont dichotomisées

TABLE 3. Association Between Estimations of Third Trimester CBP Concentrations ($\mu\text{g/L}$) in Tap Water at Participating Residences and Term SGA, Québec City Area, 2006–2008^a

	Cases No. (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^b (95% CI)
Trihalomethanes ($\mu\text{g/L}$)²			
Chloroform			
Quartile 1 (<15.96) ^c	138 (24)	1.0	1.0
Quartile 2 (15.96–27.26)	133 (24)	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.3)
Quartile 3 (27.27–51.07)	141 (25)	1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.8–1.4)
Quartile 4 (>51.06)	152 (27)	1.1 (0.8–1.4)	1.2 (0.9–1.7)
Test for trend			<i>P</i> = 0.10
Bromodichloromethane			
Quartile 1 (<2.67) ^c	148 (26)	1.0	1.0
Quartile 2 (2.67–3.94)	150 (27)	1.0 (0.8–1.3)	0.9 (0.7–1.2)
Quartile 3 (3.95–5.89)	124 (22)	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.6–1.1)
Quartile 4 (>5.89)	142 (25)	1.0 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.2)
Test for trend			<i>P</i> = 0.70
Brominated trihalomethanes			
Quartile 1 (<3.11) ^c	142 (25)	1.0	1.0
Quartile 2 (3.12–5.00)	153 (27)	1.1 (0.8–1.4)	1.0 (0.7–1.3)
Quartile 3 (5.01–9.02)	137 (24)	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.6–1.2)
Quartile 4 (>9.02)	132 (23)	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.2)
Test for trend			<i>P</i> = 0.46
Total trihalomethanes			
Quartile 1 (<21.57) ^c	142 (25)	1.0	1.0
Quartile 2 (21.57–34.61)	134 (24)	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.3)
Quartile 3 (34.62–57.50)	129 (23)	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.3)
Quartile 4 (>57.50)	159 (28)	1.1 (0.9–1.5)	1.2 (0.9–1.7)
Test for trend			<i>P</i> = 0.07
>80 $\mu\text{g/L}$ vs. <80 $\mu\text{g/L}$	105/459	1.2 (1.0–1.6)	1.5 (1.1–1.9)

10

Maternal Exposure to Drinking-water Chlorination By-products and Small-for-gestational-age Neonates

(Levallois et al., *Epidemiology* 2012;23: 267–276)

TABLE 4. Association Between Third Trimester Average Exposure to Chlorination By-products and Term SGA According to Route of Exposure, Québec City Area, 2006–2008*

	Route of Exposure	Dose (µg/Day)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
Chloroform ^b	Ingestion	Quartile 1 (<1.72) ^c	1.00	1.00
		Quartile 2 (1.72–11.88)	1.1 (0.9–1.6)	1.2 (0.9–1.6)
		Quartile 3 (11.89–34.30)	1.1 (0.9–1.5)	1.1 (0.8–1.5)
		Quartile 4 (>34.30)	1.4 (1.1–1.9)	1.3 (1.0–1.8)
		Test for trend		<i>P</i> = 0.10
	Inhalation/dermal	Quartile 1 (<31.89) ^c	1.00	1.00
		Quartile 2 (31.89–60.82)	0.8 (0.6–1.1)	0.8 (0.6–1.1)
		Quartile 3 (60.83–131.19)	1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.8–1.4)
		Quartile 4 (>131.19)	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.2)
		Test for trend		<i>P</i> = 0.81
	Total pathway	Quartile 1 (<42.24) ^c	1.00	1.00
		Quartile 2 (42.24–80.21)	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.2)
Quartile 3 (80.22–169.81)		1.0 (0.8–1.4)	1.0 (0.7–1.3)	
Quartile 4 (>169.81)		1.1 (0.8–1.4)	1.0 (0.8–1.4)	
	Test for trend		<i>P</i> = 0.67	
Total trihalomethanes	Ingestion	Quartile 1 (<2.72) ^c	1.00	1.00
		Quartile 2 (2.72–16.46)	1.2 (0.9–1.6)	1.2 (0.9–1.7)
		Quartile 3 (16.47–41.18)	1.0 (0.8–1.4)	1.0 (0.7–1.3)
		Quartile 4 (>41.18)	1.5 (1.1–1.9)	1.4 (1.0–1.9)
		Test for trend		<i>P</i> = 0.03
	Inhalation/dermal	Quartile 1 (<42.18) ^c	1.00	1.00
		Quartile 2 (42.88–76.88)	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.2)
		Quartile 3 (76.89–152.65)	1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.7–1.3)
		Quartile 4 (>152.65)	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.3)
		Test for trend		<i>P</i> = 0.89
	Total pathway	Quartile 1 (<58.02) ^c	1.00	1.00
		Quartile 2 (58.02–102.44)	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.2)
Quartile 3 (102.45–195.73)		1.0 (0.8–1.3)	1.0 (0.7–1.3)	
Quartile 4 (>195.73)		1.0 (0.8–1.4)	1.0 (0.7–1.4)	
	Test for trend		<i>P</i> = 0.76	

- Pas de relation dose-réponse
- Tendance vers un excès de risque seulement pour l'ingestion

11

Exposition des travailleurs en piscine



Évaluation de l'exposition des travailleurs aux sous-produits de désinfection en piscine intérieure au Québec

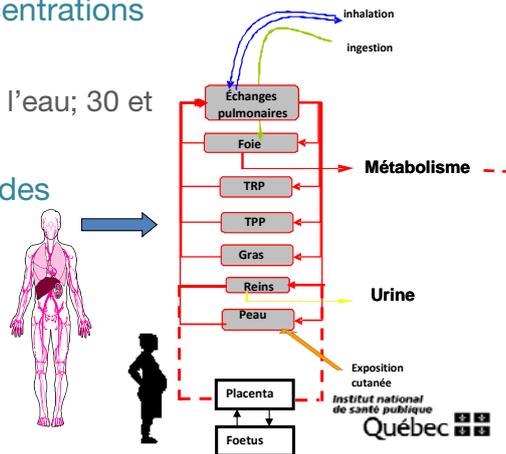
Robert Tardif
Cyril Catto
Sami Haddad
Manuel Rodriguez



12

Résumé de l'approche

- 41 piscines publiques intérieures
- Mesures (> 500) des concentrations de THM
 - 30 cm sous la surface de l'eau; 30 et 150 cm au-dessus
- Mesure biologiques chez des travailleurs (sauveteurs)
- Modélisation pharmacocinétique à base physiologique (PBPK)



13

Concentrations de THM en piscines

Milieu		Moyenne	Médiane	Ec-type	min	max
Air (µg/m ³)	Chloroforme	119	105	74	20	320
	THM totaux	191	167	102	58	552
Eau (µg/L)	Chloroforme	38	35	26	7	127
	THM totaux	65	58	27	22	132

< CMA

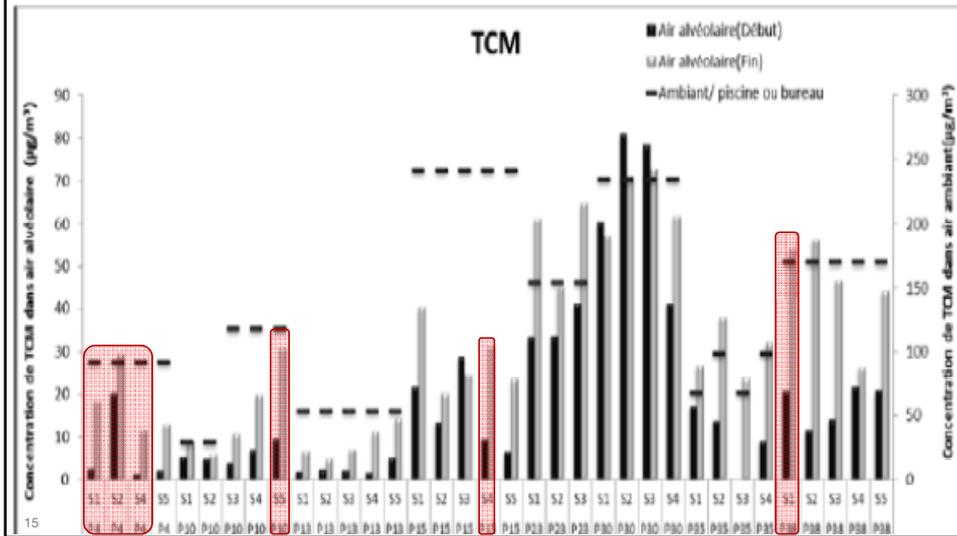
> CMA

Institut national de santé publique
Québec

14

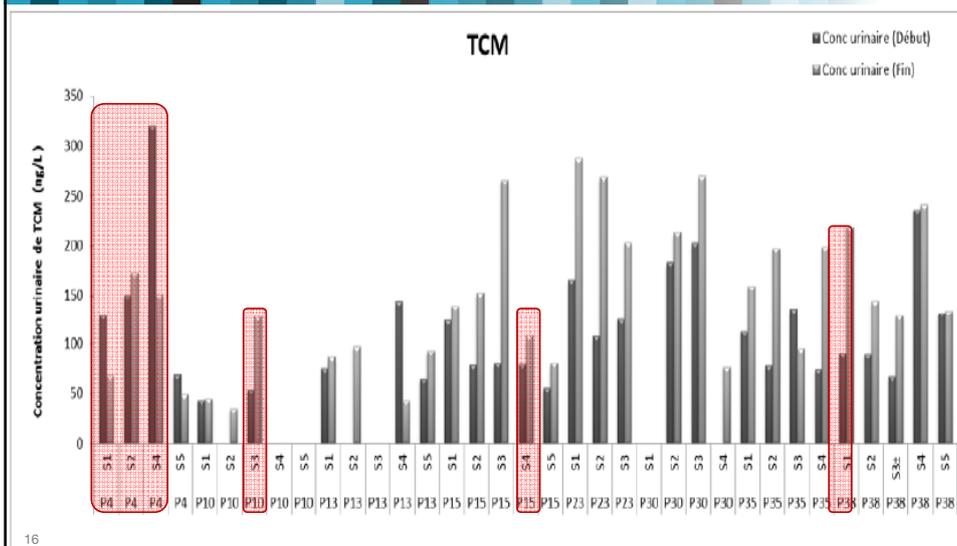
Mesures biologiques – air alvéolaires:

Comparaison entre les mesures faites à l'arrivée vs à la fin de la journée de travail



Mesures biologiques – urine:

Comparaison entre les mesures faites à l'arrivée vs à la fin de la journée de travail



Modélisation PBPK P4_{s4}

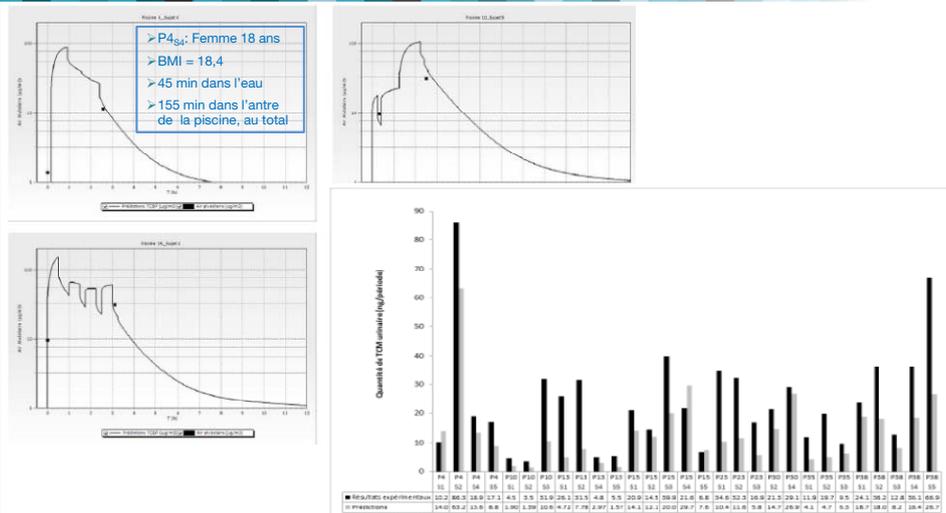


Figure 14 – Comparaison entre les quantités mesurées de TCM (ng/periode) (noir) et les prédictions du modèle TCBP (gris) (coefficient de corrélation $r=0,824$; $n=29$).

Exposition multivoies de la femme enceinte



www.inspq.qc.ca

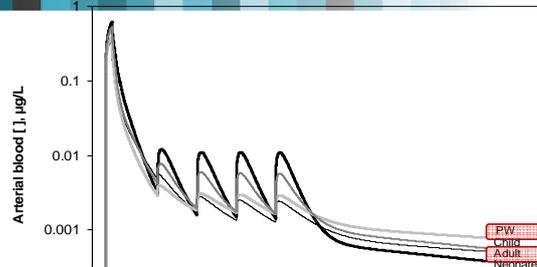
Institut national de santé publique Québec

An Assessment of the Interindividual Variability of Internal Dosimetry During Multi-Route Exposure to Drinking Water Contaminants

(Valcke et Krishnan, 2010, Int. J. Environ. Res. Public Health 7, 4002-4022)

➤ Comparaison, femme enceinte (3e trim) vs autres individus

- Scénario d'exposition résidentiel au TCM
- bain de 30 min, 5 verres d'eau



Contribution relative de chaque voie à l'exposition totale selon:

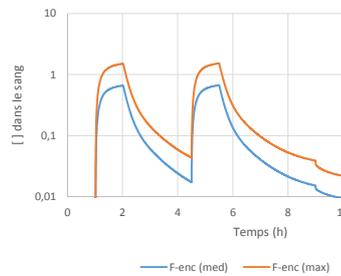
Voie	Dose absorbée		Substance- mère		Métabolites	
	H	FE	H	FE	H	FE
Inhalation	40	44	59	65	36	38
Cutanée	26	21	34	28	20	17
Ingestion	34	35	7	7	44	45
Multivoies TOTALE	100	100	100	100	100	100

19

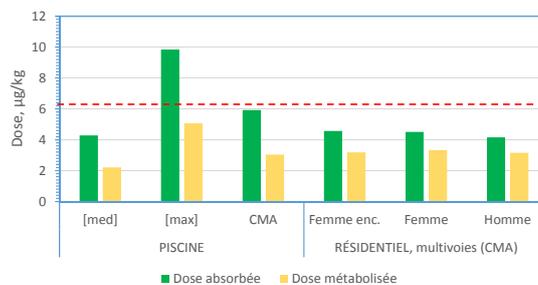
Simulation PBPK, travailleuse

➤ Travaille à demi-temps (17h)

- Hypothèse de 2,5 jrs/sem, avec 1 hr dans la piscine à chaque demi-journée
- Simulation pour une journée de travail, dans la piscine de 9h à 10h et de 13h30 à 14h30:



Dose d'exposition, selon divers scénarios



20

À retenir...

- Les études épidémiologiques mettent en lumière un lien incertain entre l'exposition aux THM (ingestion?) et l'incidence de bébés de petit poids.
- Le travail en piscine expose les travailleurs à des doses absorbées mesurables.
- Ces doses sont du même ordre que celles obtenues pour un scénario conservateur d'exposition résidentielle à la CMA. ⇒ **DJA rarement dépassée.**
- Le travail en piscine peut se traduire par une absorption accrue de THM par les femmes enceintes, mais qui ne s'accumulera pas et qui n'influencera que peu la quantité de métabolites produits.

MERCI!

Bonne réflexion!

