



information



formation



recherche



*coopération
internationale*

SUBSTANCES CHIMIQUES AVEC INDICATEUR BIOLOGIQUE : SEUILS DE DÉCLARATION PAR LES LABORATOIRES

RAPPORT FINAL

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC

GUIDE

SUBSTANCES CHIMIQUES AVEC INDICATEUR
BIOLOGIQUE : SEUILS DE DÉCLARATION
PAR LES LABORATOIRES

RAPPORT FINAL

DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES,
ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS

SEPTEMBRE 2004

AUTEURS

Guy Sanfaçon, pharmacologue-toxicologue
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec, et
Direction de la protection de la santé publique
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Luc Bhérer, médecin-conseil en santé au travail
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Pierre Deshaies, médecin-conseil
Hôtel-Dieu de Lévis
Direction de santé publique Chaudière-Appalaches

Louise Galarneau, médecin-conseil en santé environnementale
Direction de santé publique de l'Estrie

Alain LeBlanc, chimiste
Direction Toxicologie humaine
Institut national de santé publique du Québec

Robert Plante, médecin-conseil en santé publique
Direction de santé publique de la Capitale nationale

Marc Rhainds, médecin-conseil en santé publique
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec

SOUS LA COORDINATION DE

Guy Sanfaçon, pharmacologue-toxicologue
Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels
Institut national de santé publique du Québec, et
Direction de la protection de la santé publique
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Ce document est disponible en version intégrale sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec : <http://www.inspq.qc.ca>. Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source.

CONCEPTION GRAPHIQUE
MARIE PIER ROY

DOCUMENT DÉPOSÉ À SANTÉCOM ([HTTP://WWW.SANTECOM.QC.CA](http://www.santecom.qc.ca))
COTE : INSPQ-2004-067

DÉPÔT LÉGAL – 4^e TRIMESTRE 2004
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
ISBN 2-550-43523-0

©Institut national de santé publique du Québec (2004)

AVANT-PROPOS

En 1993, fruit des travaux de groupes d'experts du réseau de santé publique québécois, une série de cahiers thématiques portant sur les différents domaines d'intervention en santé publique furent diffusés pour consultation par la Direction générale de la santé publique. Produits en fonction de la politique de la santé et du bien-être (1992) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et des mandats dévolus aux autorités de santé publique, ils visaient à proposer des objectifs et des actions efficaces dans chacun des domaines concernés, dont ceux visant la diminution de la mortalité et de la morbidité liées aux intoxications par les contaminants chimiques. On y proposait entre autres que les maladies à déclaration obligatoire (MADO) d'origine chimique fassent en priorité l'objet de travaux.

En 1994, au nom de l'ensemble du réseau de la santé publique, le Comité de santé environnementale (CSE) parrainait dès lors un groupe de travail composé de professionnels du réseau de la santé publique œuvrant en santé au travail, en santé environnementale et en prévention des traumatismes et provenant de directions de santé publique (DSP), du Centre Anti-poison du Québec (CAPQ), du Centre de toxicologie du Québec (CTQ) et de l'Institut de recherche en santé et sécurité du travail (IRSST).

En janvier 1996, le CSE déposait un rapport portant sur la problématique des intoxications par les agents chimiques (IAC) au Québec. Les réflexions avaient porté notamment sur le développement d'un système de surveillance efficace des intoxications chimiques aiguës et chroniques pour lequel une base de données MADO représenterait une source de connaissances utiles à l'action lorsque certains critères de validité seraient respectés. Aussi, afin d'assurer la saisie d'information valide dans la base de données MADO et de faciliter la tenue des enquêtes de santé publique, les travaux ont, entre autres, permis d'établir la nécessité de produire des définitions nosologiques et de proposer des stratégies d'intervention efficaces aux ressources de santé publique responsables de mener les enquêtes épidémiologiques. À l'été 1996, le directeur de la protection de la santé publique par intérim du MSSS confia au CSE le mandat de donner suite à ce rapport. Une consultation auprès des ressources de santé publique en santé au travail et en santé environnementale a permis par la suite de dresser une liste de contaminants chimiques nécessitant en priorité une définition nosologique et un seuil d'intervention.

En 1997 et 1998, des documents d'appui furent déposés au directeur de la protection de la santé publique de l'époque. Ces monographies portaient sur le plomb, le sulfure d'hydrogène, le monoxyde de carbone, les pesticides organophosphorés et carbamates ainsi que sur les gaz irritants.

Au cours des travaux qui ont mené à l'adoption de la Loi sur la santé publique et de ses règlements, on a procédé à une révision de la liste des MADO. Quoique augmentée, la nouvelle liste s'inscrit néanmoins tout à fait en continuité avec les efforts déployés au cours de la dernière décennie. Dans ce cadre, le MSSS a confié à l'Institut national de santé

publique du Québec (INSPQ) en décembre 2002, le mandat de développer et proposer, en collaboration avec les directions de santé publique (DSP) et l'Institut de recherche en santé et sécurité du travail (IRSST), les définitions nosologiques et les critères nécessaires pour gérer efficacement les intoxications et les MADO.

Dans le contexte des MADO, les valeurs seuils de déclaration par les laboratoires contribuent, lorsque des valeurs anormalement élevées de contaminants dans des milieux biologiques des individus sont mesurées, à entraîner la mise en place de mesures préventives et interventions en vue de gérer les atteintes systémiques et les maladies à déclaration obligatoire occasionnées par l'exposition aux substances chimiques.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS	IV
1 INTRODUCTION.....	1
2 INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION ET D'ATTEINTE	2
3 SEUILS DES SUBSTANCES CHIMIQUES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE	3
3.1 DOSAGES URINAIRE, SANGUIN ET SÉRIQUE OU PLASMATIQUE	3
3.2 ALKYLES PHOSPHATES URINAIRES	6
4 CONCLUSION	7

LISTE DES SIGLES, ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists (USA)
AAS	Acide acétylsalicylique
BAL	<i>Biological action level</i>
BAT	<i>Biologischer Arbeitsstoff Toleranzwert</i> (Allemagne)
BEI	<i>Biological exposure indices</i> (USA)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cr	Créatinine
DFG	<i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i> (Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area) (Allemagne)
DSP	Direction de santé publique
FIOH	Finnish Institute of Occupational Health (Finlande)
h	Heure
HbCO	Carboxyhémoglobémie
HSE	Health & Safety Executive (Grande-Bretagne)
IBE	Indice biologique d'exposition
INRS	Institut national de recherche et de sécurité (France)
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRSST	Institut de recherche en santé et sécurité au travail du Québec
MAK	<i>Maximal Arbeitsplatz-Konzentration (maximum workplace concentration)</i> (Allemagne)
Moy. arith. + 3 é.t. (Valno)	Moyenne arithmétique plus 3 écarts-types (valeurs normales)
NIC	<i>Notice of intended change</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
P	Plasmatique
ppm	Partie par million
REL(s)	<i>Recommended exposure limit(s)</i>
S	Sanguin
SCV	Système cardio-vasculaire
SNC	Système nerveux central
t $\frac{1}{2}$	Demi-vie
TLV	<i>Threshold limit value</i>
TWA	<i>Time-weighted average</i>
U	Urinaire
UCL-TOXI	Université catholique de Louvain-Laboratoire de toxicologie industrielle (Belgique)
VBA	Valeur biologique admissible
VME	Valeur limite de moyenne exposition

1 INTRODUCTION

Le groupe de travail a reçu de l'Institut national de santé publique (INSPQ) le mandat suivant :

En collaboration avec le réseau des Directions de santé publique (DSP), le laboratoire de la Direction de la toxicologie humaine de l'INSPQ et l'Institut Robert Sauvé de recherche en santé et en sécurité du travail (IRSST), proposer, en tenant compte des valeurs normales dans la population générale et pour les substances chimiques pour lesquelles **un indice biologique** existe, les valeurs seuils de déclaration par les laboratoires.

2 INDICATEURS BIOLOGIQUES D'EXPOSITION ET D'ATTEINTE

Mesurée à partir de prélèvements analysés en laboratoire, la présence des contaminants peut être démontrée dans les milieux biologiques (ex. : sang, urine) par des valeurs anormalement élevées du contaminant lui-même (ex. : plomb, mercure), ou d'un métabolite (ex. : styrène et acide mandélique) à l'aide d'un indicateur biologique d'exposition. Cette démonstration peut aussi être faite par la mesure de valeurs anormalement élevées d'un indicateur d'atteinte (ex. : protoporphyrines liées au zinc dans le cas du plomb).

Les seuils de déclaration doivent ici être établis selon des paramètres liés à la nécessité de protéger la santé publique par la déclaration d'*événements sentinelles* dans un contexte de vigie sanitaire. Ces seuils de déclaration peuvent donc être différents de niveaux reconnus toxiques au plan individuel. Ils tiennent aussi compte de l'exposition éventuelle de certaines catégories de personnes dont le métabolisme peut être différent de celui d'une personne adulte en bonne santé comme celles des enfants, des femmes enceintes, des personnes âgées ou atteintes de certaines pathologies. Certains seuils ont été retenus en fonction d'une exposition professionnelle tandis que d'autres l'ont été en fonction d'une exposition populationnelle, ainsi qu'en fonction d'une protection des effets aigus ou chroniques.

3 SEUILS DES SUBSTANCES CHIMIQUES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE

À partir des propositions formulées dans le document « Substances chimiques avec indicateur biologique : seuils de déclaration par les laboratoires - Document d'appui », une valeur seuil est proposée à partir de laquelle tous les laboratoires du Québec devront déclarer les résultats d'analyses à la direction de la santé publique du territoire de résidence de la personne concernée.

3.1 DOSAGES URINAIRE, SANGUIN ET SÉRIQUE OU PLASMATIQUE

Indicateur biologique ¹	Substance ²	Valeur normale dans la population ³	Seuil de déclaration	Rationnelle ³
Dosage urinaire				
1-Naphtol	Carbaryl		70 µmol/l	Relation dose/effet carbaryl
2,5 hexanedione	n-Hexane	3,9 µmol/l	65 µmol/l	Incluant l'hydrolyse (total)
	n-Hexane	< 0,4 µmol/l	3,5 µmol/l	Sans hydrolyse (libre)
Acétone		< 400 µmol/l	900 µmol/l	Base de la relation dose externe/dose interne (UCL)
Acide butoxyacétique	2-Butoxyéthanol	Non présent	750 µmol/l	Base de la relation dose externe/dose interne fin de poste, fin de semaine (DFG)
Acide éthoxyacétique	Éthylène glycol éthyl éther et éthylène glycol éthyl éther acétate	Non présent	490 µmol/l	Fin de poste après plusieurs postes DFG
Acide hippurique	Toluène	< 5 000 µmol/l	12 500 µmol/l	Base de la relation dose externe/dose interne. Belgique (UCL-TOXI) : VBA : fin de poste
Acide mandélique	Styrène	Non présent	3 000 µmol/l	Recommandation Guide professionnel de surveillance médicale des travailleurs exposés au styrène
Acide méthoxyacétique	2-Méthoxyéthanol	Non présent	Tout cas	Toute présence devrait déclencher une enquête pour identifier la source de l'exposition. (ACGIH 2004)
Acide méthylhippurique	Xylènes	< 250 µmol/l	10 500 µmol/l	Fin de poste (DFG)
Acide t,t-muconique	Benzène	< 1 µmol/l	5 µmol/l	Base de la relation dose externe/dose interne
Acide trichloroacétique ⁴	Tétrachloroéthylène, trichloroéthylène, 1,1,1-trichloroéthane (méthylchloroforme)	< 30 µmol/l	20 µmol/l	Basé sur la valeur la plus faible entre exposition au 1,1,1-trichloroéthane (méthylchloroforme) (60 µmol/l), au tétrachloréthylène (20 µmol/l) et au trichloréthylène (360 µmol/l)

Indicateur biologique ¹	Substance ²	Valeur normale dans la population ³	Seuil de déclaration	Rationnelle ³
Aluminium		< 1 µmol/l	6 µmol/l	Finlande (FIOH) : BAL : (lundi matin, avant le poste) - valeur proposée sur base de la relation effets neurologiques / dose interne
Arsenic non alimentaire	Arsenic inorganique	< 0,25 µmol/l	0,5 µmol/l	Basée sur la relation dose interne / dose externe
Cadmium		< 10 nmol/l	65 nmol/l	Valeurs proposées basées sur la relation dose interne / développement d'effets rénaux
Chrome	Chrome hexavalent hydrosoluble	< 10 nmol/l	100 nmol/l	Finlande (FIOH) : BAL : chromage: fin de poste, fin de semaine
Cobalt		< 30 nmol/l	255 nmol/l	Valeurs proposées sur base de la relation dose externe / dose interne
Fluorure		< 50 µmol/l	235 µmol/l	Le dosage en début de poste représente la charge corporelle
Manganèse		< 5 nmol/l	20 nmol/l	Seuil sentinelle
MCPA (acide 2-méthyl-1-chlorophénoxyacétique)		Non présent	60 µmol/l	Relation dose/effet
Mercure	Mercure élémentaire et inorganique	< 25 nmol/l	100 nmol/l	Voir « Avis » dans document « Substances chimiques avec indicateur biologique : seuils de déclaration par les laboratoires - Avis scientifique sur les valeurs seuils proposées pour le mercure sanguin et urinaire ».
Méthanol		< 0,1 mmol/l	0,5 mmol/l	(ACGIH 2004)
Nickel		< 100 nmol/l	250 nmol/l	Exposition à 0,1 mg/m ³ (VME)
o-Crésol	Toluène	< 0,9 µmol/l	4,6 µmol/l	Fin de poste (ACGIH 2004)
Pentachlorophénol		< 100 nmol/l	11 000 nmol/l	
p-Nitrophénol	Parathion	Non présent	5 300 nmol/l	Relation dose externe / dose interne
p-Dichlorobenzène			1,7 µmol/l	Relation dose externe / dose interne
Phénol	Phénol	< 100 µmol/l	3 200 µmol/l	Finlande (FIOH) : BAL : 3200 µmol/l (fin de poste, fin de semaine)
Tellure		< 0,5 nmol/l	390 nmol/l	Le seuil à partir duquel les conditions de travail devraient être investiguées.
Thallium		< 2 nmol/l	250 nmol/l	Le seuil à partir duquel les conditions de travail devraient être investiguées.
Trichloroéthanol ⁴	1,1,1-Trichloréthane (méthylchloroforme)	Non présent	200 µmol/l	Relation dose externe/dose interne IRSST : IBE : 200 µmol/l (fin de poste, fin de semaine)
Uranium		< 0,4 nmol/l	210 nmol/l	Équivalent à exposition à la VEMP de 0.05 mg/m ³ au Québec
Vanadium		< 20 nmol/l	600 nmol/l	Finlande (FIOH) BAL : fin de poste, fin de semaine

Indicateur biologique ¹	Substance ²	Valeur normale dans la population ³	Seuil de déclaration	Rationnelle ³
Dosage sanguin				
BeLPt	Béryllium	Négatif	Positif	Test spécifique de sensibilisation ou d'aide au diagnostic
Bismuth		< 1 nmol/l	480 nmol/l	Des niveaux > 480 nmol/l ont été suggérés comme seuil d'alerte.
Bromure		< 2 500 µmol/l	6 250 µmol/l	Des valeurs sériques ont été proposées : < 6260 µmol/l serait relativement sécuritaire.
Cadmium		< 5 nmol/l	45 nmol/l	Indicateur d'exposition récente chez les sujets faiblement exposés. Valeur de l'IRSST
Carboxyhémoglobine	Monoxyde de carbone	< 0,05 %	3,5 %	Définition nosologique approuvée (Janvier 2003)
Cobalt		< 10 nmol/l	17 nmol/l	Fin de poste, fin de semaine (ACGIH 2004)
Hexachlorocyclohexane	Lindane	Non présent	70 nmol/l	Relation dose / effet
Manganèse		100 - 300 nmol/l	365 nmol/l	Seuil sentinelle
Mercuré	Mercuré total	< 25 nmol/l	60 nmol/l	Voir « Avis » dans document « Substances chimiques avec indicateur biologique : seuils de déclaration par les laboratoires - Avis scientifique sur les valeurs seuils proposées pour le mercure sanguin et urinaire ».
Plomb		~ 0,1 µmol/l	0,5 µmol/l	Définition nosologique approuvée (Janvier 2003)
Tétrachloroéthylène		Non présent	3 µmol/l	Avant le dernier quart de travail de la semaine (ACGIH 2004)
Trichloroéthanol ⁴	1,1,1-Trichloro-éthane (méthylchloroforme), trichloroéthylène	Non présent	7 µmol/l	Basé sur la valeur la plus basse entre exposition au 1,1,1-trichloroéthane (méthylchloroforme) 7 µmol/l (ACGIH) ou au trichloréthylène 27 µmol/l (fin de poste, fin de semaine) (ACGIH 2004)
Dosage sérique ou plasmatique				
Cholinestérase vraie		Très variable	> 50 % inhibition	Taux de base moyen du laboratoire lorsque celui du patient est inconnu (voir document « Définition nosologique d'une MADO aux organophosphorés et carbamates ».
Pentachlorophénol		< 4 µmol/l	19 µmol/l	Fin de poste (ACGIH 2004)

¹ Dans la grande majorité des cas, l'indicateur biologique en est un d'exposition. Dans le contraire, nous indiquons dans la colonne rationnelle, si c'est un indicateur biologique d'effet.

² Lorsque l'indicateur est un métabolite, nous indiquons alors à quelle substance la personne a été exposée.

³ Pour plus de renseignements, consulter le document « Substances chimiques avec indicateur biologique : seuils de déclaration par les laboratoires - Document d'appui ».

⁴ Métabolite commun à plus d'une substance. Le seuil proposé correspond à une exposition spécifique à la substance inscrite dans la colonne « Substance ». Pour plus d'information, consulter le document « Substances chimiques avec indicateur biologique : seuils de déclaration par les laboratoires - Document d'appui ».

3.2 ALKYLES PHOSPHATES URINAIRES

Étant donné la forte utilisation de certains pesticides organophosphorés en milieu résidentiel et en milieu de travail et de l'impact direct de ces produits sur la santé publique, nous avons choisi d'ajouter les alkyles phosphates (métabolites urinaires de la plupart des pesticides organophosphorés) tout en demeurant conscient de l'absence d'indices d'exposition biologique validés pour ces produits. Le Center for Disease Control and Prevention (CDC) a mené tout récemment (2002) une étude chez près de 2 000 américains afin d'établir les niveaux de base de ces produits dans la population générale.

Afin de proposer des seuils de déclaration « sentinelles », nous avons tenu compte de la médiane des résultats ainsi que du 95^e percentile des données présentées dans cette étude. Le seuil sentinelle proposé est obtenu en multipliant par un facteur 5 le 95^e percentile. Bien que ce choix puisse paraître arbitraire, nous considérons qu'une concentration dépassant le 95^e percentile par un facteur de 5 est représentatif d'une situation d'exposition anormale. Par ailleurs, nous ne possédons actuellement pas de données relatives aux niveaux de base des métabolites alkyles phosphates pour la population québécoise. Les seuils de déclaration « sentinelles » sont donc présentés à titre indicatif et visent à mettre en lumière des situations d'exposition qui pourraient être anormales.

Substance	50 ^e (CDC 2002)	95 ^e (CDC 2002)	Seuil « sentinelle »	Rationnelle
Diméthylphosphate	0,74	13	65 µg/l	5 x 95 ^e percentile
Diméthylthiophosphate	2,70	46	230 µg/l	5 x 95 ^e percentile
Diméthylidithiophosphate	< 0,08	19	95 µg/l	5 x 95 ^e percentile
Diéthylphosphate	1,20	13	65 µg/l	5 x 95 ^e percentile
Diéthylthiophosphate	0,49	2,20	10 µg/l	5 x 95 ^e percentile
Diéthylidithiophosphate	0,08	0,87	5 µg/l	5 x 95 ^e percentile

4 CONCLUSION

Le groupe de travail propose une première révision des niveaux de déclaration après la première année de mise en vigueur du règlement puis à tous les trois ans selon les nouvelles données disponibles. Parallèlement à la date de révision, de nouvelles substances pourront être ajoutées à la liste au besoin.