



Document d'évaluation scientifique

Méthode fondée sur la biosurveillance 2
pour
les substances contenant du baryum,
les substances contenant du molybdène,
les substances contenant de l'argent,
les substances contenant du thallium
et les substances contenant de l'étain inorganique

Santé Canada

Novembre 2016

Sommaire

Le présent document sur l'approche scientifique (DAS) expose une méthode quantitative fondée sur la biosurveillance pour déterminer quelles sont les substances peu préoccupantes pour la santé humaine qui ont été retenues pour une évaluation prioritaire parce qu'elles répondaient aux critères énoncés au paragraphe 73(1) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) et/ou étaient jugées prioritaires en raison de préoccupations concernant la santé humaine.

Cette méthode consiste à examiner les données de biosurveillance humaine disponibles au Canada et aux États-Unis qui sont issues des analyses de la substance ou de l'entité d'intérêt dans le sang entier, le sérum ou l'urine. Dans les cas où les données de biosurveillance indiquent que l'exposition de la population générale est inférieure aux valeurs guides de biosurveillance, la substance ou entité est considérée comme peu préoccupante pour la santé humaine.

Il ressort de cette méthode fondée sur la biosurveillance que les substances contenant du baryum, les substances contenant du molybdène, les substances contenant de l'argent, les substances contenant du thallium et les substances contenant de l'étain inorganique seraient peu préoccupantes pour la santé humaine aux niveaux d'exposition actuels.

L'évaluation de ces substances, réalisée en vertu de l'article 74 de la LCPE, sera publiée ultérieurement.

Une période de consultation au sujet du présent DES donnera au public l'occasion de faire part de ses commentaires et de fournir des renseignements supplémentaires avant que cette méthode ne soit utilisée dans les rapports d'évaluation préalable. La publication de cette méthode scientifique aidera le gouvernement à déterminer efficacement les substances qui sont vraisemblablement peu préoccupantes.

Table des matières

Sommaire.....	i
1. Introduction	1
2. Évaluation scientifique	2
2.1 Évaluation de l'exposition	2
2.2 Évaluation des effets sur la santé.....	4
2.3 Valeurs guides de biosurveillance	6
2.4 Incertitudes de la méthode d'évaluation scientifique	8
3. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant du baryum.....	10
3.1 Identité des substances.....	10
3.2 Sources et utilisations.....	10
3.3 Évaluation de l'exposition	11
3.4 Calcul des équivalents de biosurveillance (EB).....	13
3.5 Résultats de la méthode d'évaluation.....	15
3.6 Incertitudes.....	16
4. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant du molybdène.....	17
4.1 Identité des substances.....	17
4.2 Sources et utilisations.....	17
4.3 Évaluation de l'exposition	18
4.4 Calcul des équivalents de biosurveillance (EB).....	21
4.5 Résultats de la méthode d'évaluation.....	24
4.6 Incertitudes.....	26
5. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant de l'argent.....	28
5.1 Identité des substances.....	28
5.2 Sources et utilisations.....	28
5.3 Évaluation de l'exposition	30
5.4 Calcul des équivalents de biosurveillance (EB).....	31
5.5 Résultats de la méthode d'évaluation.....	34
5.6 Incertitudes.....	35
6. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant du thallium.....	35
6.1 Identité des substances.....	35
6.2 Sources et utilisations.....	36
6.3 Évaluation de l'exposition	37
6.4 Valeur de biosurveillance humaine (HBM-I)	38
6.5 Résultats de la méthode d'évaluation.....	41
6.6 Incertitudes.....	42
7. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant de l'étain inorganique.....	43

7.1	Identité des substances.....	43
7.2	Sources et utilisations.....	44
7.3	Évaluation de l'exposition.....	45
7.4	Calcul des équivalents de biosurveillance (EB).....	47
7.5	Résultats de la méthode d'évaluation.....	48
7.6	Incertitudes.....	50
8.	Résumé.....	50
	Références.....	51
	Annexes.....	61
	Annexe A : Données de biosurveillance.....	61
	A-1 Baryum.....	61
	Tableau A-1. Concentration de baryum total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population américaine.....	61
	A-2 Molybdène.....	62
	Tableau A-2-1. Concentrations de molybdène total dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) dans la population canadienne.....	62
	Tableau A-2-2. Concentrations de molybdène total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis.....	64
	A-3 Argent.....	67
	Tableau A-3. Concentrations d'argent total dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) dans la population canadienne.....	67
	A-4 Thallium.....	68
	Tableau A-4. Concentrations de thallium total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis.....	68
	A-5 Étain.....	70
	Tableau A-5. Concentrations d'étain total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population américaine et la région du Québec.....	70
	Annexe B : Calcul de l'équivalent de biosurveillance.....	72
	B-1. Baryum.....	72

Liste des tableaux

Tableau 3-1.	Identités des substances.....	10
Tableau 3-2.	Concentrations de baryum total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population américaine.....	13
Tableau 4-1.	Identités des substances.....	17
Tableau 4-2.	Concentrations de molybdène total dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) dans la population canadienne.....	19
Tableau 4-3.	Concentrations de molybdène total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis.....	20
Tableau 4-4.	Résumé des EB pour le sang entier et l'urine associés aux valeurs guides d'exposition (valeur AMT de l'IOM) et au rapport SIDS de l'OCDE, avec les facteurs d'incertitude.....	23

Tableau 5-1. Identités des substances.....	28
Tableau 5-2. Concentrations d'argent total dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) dans la population canadienne.....	31
Tableau 6-1. Identités des substances.....	36
Tableau 6-2. Concentrations de thallium total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis	38
Tableau 7-1. Identités des substances.....	44
Tableau 7-2. Concentrations d'étain total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ créatinine) dans la population américaine et dans la région de Québec.....	47

Liste des figures

- Figure 3-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) de baryum dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) avec l'équivalent de biosurveillance, soit 246 $\mu\text{g/g}$ de créatinine pour la DRf établie par l'EPA des É.-U. (IRIS, 2005), indiquée par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les femmes (F), sauf lorsque le sexe est indiqué. ^aPaschal et coll., 1998, ^bCDC, 2015. 16
- Figure 4-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) de molybdène dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) avec les valeurs EB de 5,04 $\mu\text{g/L}$ et de 27,9 $\mu\text{g/L}$, d'après la valeur AMT de l'IOM (IOM, 2001) et la DSENO établie dans le rapport SIDS de l'OCDE (OECD, 2013), avec un facteur d'incertitude de 100, indiquées par une ligne pleine et une ligne tiretée, respectivement. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes et les femmes. ^aLiang, 2016; ^bSanté Canada 2013a, et ^cAPN 2013. 25
- Figure 4-2. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) de molybdène dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) avec les valeurs EB de 1 326 $\mu\text{g/g}$ de créatinine et de 7 516 $\mu\text{g/g}$ de créatinine, d'après la valeur AMT de l'IOM (IOM, 2001) et la DSENO établie dans le rapport SIDS de l'OCDE (OECD, 2013), avec un facteur d'incertitude de 100, indiquées par une ligne pleine et une ligne tiretée, respectivement. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes et les femmes. ^aSanté Canada, 2013a; ^bAFN, 2013 et ^cCDC, 2015. 26
- Figure 5-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) d'argent dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) avec l'équivalent de biosurveillance de 0,4 $\mu\text{g/L}$ pour la DRf établie par l'EPA des É.-U. (IRIS, 1991), indiqué par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les femmes (F). ^a Les valeurs médianes étaient inférieures à la limite de détection et les valeurs indiquées sur le graphique représentent la moitié de la LD de 0,05 $\mu\text{g/L}$. ^b Les valeurs médianes étaient inférieures à la limite de détection et les valeurs indiquées

	sur le graphique représentent la moitié de la LD de 0,05 µg/L, et la valeur du 95 ^e centile n'était pas assez fiable pour être publiée. ^c Liang, 2016 ^d Santé Canada, 2013a.....	34
Figure 6-1.	Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95 ^e centile (petites lignes verticales) de thallium dans l'urine (µg/g de créatinine) avec la valeur HBM-I de 5 µg/L dans l'urine (Agence fédérale allemande de l'environnement, GFEA, 2011), unités converties à 6,4 µg/g de créatinine, indiquée par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les femmes (F). ^a Santé Canada, 2013a; ^b CDC, 2015	42
Figure 7-1.	Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95 ^e centile (petites lignes verticales) d'étain dans l'urine (µg/g créatinine) avec l'équivalent de biosurveillance, soit 26 µg/g de créatinine pour la DJT (RIVM, 2009), indiquée par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les femmes (F), sauf lorsque le sexe est indiqué. ^a Paschal et coll., 1998; ^b CDC, 2015; ^c INSPQ, 2004b – les petites lignes verticales représentent le 97,5 ^e centile.....	49

1. Introduction

Au terme de la catégorisation des substances figurant sur la Liste intérieure des substances (LIS) en 2006, environ 4 300 des quelque 23 000 substances existantes inscrites sur la LIS ont été désignées pour évaluation. Parmi les autres substances à traiter dans le cadre du Programme de gestion des produits chimiques (PGPC), on compte 17 substances inorganiques contenant du baryum (Ba), du molybdène (Mo), de l'argent (Ag), du thallium (Tl) et de l'étain (Sn) qui ont été jugées prioritaires aux fins de l'évaluation, car elles répondent aux critères de catégorisation en vertu du paragraphe 73(1) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999* (LCPE) et/ou ont été jugées prioritaires en raison de préoccupations concernant la santé humaine (Environnement Canada, Santé Canada [modifiée en 2007]). Le nom et l'identité des substances spécifiques dans chaque groupe de métal sont décrits en détail dans les chapitres correspondants.

Le présent document vise à permettre de prendre connaissance de la méthode et des résultats de son application, et de les commenter avant la publication des évaluations préalables requises en vertu de l'article 68 ou 74 de la LCPE. La publication de la méthode scientifique et de ses résultats dans un document d'évaluation scientifique (DES) aidera le gouvernement à déterminer plus efficacement les substances qui sont peu préoccupantes pour la santé humaine.

Le présent DES ne constitue pas un examen exhaustif ni critique de toutes les données disponibles. Il vise plutôt à fournir un résumé de la méthode et des résultats obtenus. L'évaluation s'appuie sur les données pertinentes en date de mars 2016. Cette évaluation tient compte uniquement des effets sur la santé humaine et de l'exposition associée aux entités baryum, molybdène, argent, thallium et étain (inorganique), et ne tient pas compte des autres éléments qui peuvent être présents dans certaines substances pouvant rejeter ces éléments (comme l'or).

Les résultats sont destinés à servir de données de base pour la partie relative aux effets sur la santé humaine des évaluations préalables qui seront publiées ultérieurement, conjointement à l'évaluation des risques potentiels pour l'environnement.

Le DES a été rédigé par le personnel du Programme des substances existantes de Santé Canada. Il a fait l'objet d'une consultation et/ou d'un examen écrit externe par les pairs. Des commentaires ont été reçus de Lynne Haber et d'Andrew Maier de Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) et de Judy LaKind de LaKind Associates. Bien que tous les commentaires reçus aient été pris en considération, Santé Canada est responsable du contenu final et des résultats du DES.

La méthode scientifique utilisée pour cette évaluation est décrite à la section 2. Les renseignements et éléments critiques sur lesquels est fondée l'évaluation de chaque groupe de métaux sont présentés dans les chapitres correspondants.

2. Évaluation scientifique

Les enquêtes à grande échelle sur la santé de la population, comme l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) au Canada et la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) aux États-Unis, fournissent des données utiles sur la présence et les concentrations des substances chimiques dans la population générale. Les concentrations totales d'une entité métallique dans le sang ou l'urine constituent un indicateur biologique pertinent et une mesure intégrée des expositions pouvant se produire par plusieurs voies (c.-à-d. par voie orale, par voie cutanée et par inhalation) et sources (c.-à-d. l'environnement, l'alimentation ou l'usage fréquent ou quotidien de certains produits). Les données de biosurveillance sont un outil de pointe de plus en plus utilisé pour l'évaluation de l'exposition aux substances chimiques présentes dans l'environnement (Choi et coll., 2015).

Santé Canada a utilisé les données de biosurveillance pour évaluer de nombreuses substances, dont le triclosan, le cobalt et le sélénium (Environnement Canada, Santé Canada, 2012, 2014, 2015). En raison de la disponibilité de données de biosurveillance de grande qualité pour les substances inorganiques au Canada et aux États-Unis, une méthode de biosurveillance a été appliquée afin d'évaluer un grand nombre de substances inorganiques dans le cadre du PGPC lorsqu'il y avait des données de biosurveillance humaine adéquates et des valeurs guides existantes pour la biosurveillance humaine (p. ex., les équivalents de biosurveillance [EB], les valeurs de biosurveillance humaine [HBM] allemandes) ou encore des données pharmacocinétiques adéquates, et disponibles pour le calcul d'une valeur guide de biosurveillance humaine. Le cas échéant, les EB ont été calculés par conversion d'une dose de référence (DRf) chronique basée sur l'évaluation des risques ou d'un point de départ (PDD) provenant d'une étude critique en une concentration à l'état d'équilibre d'une matrice biologique donnée (c.-à-d. sang ou/et urine), à l'aide de données cinétiques ou par corrélation de régression; tandis que la valeur HBM-I utilisée dans le présent rapport était basée sur les données de biosurveillance humaine provenant d'études épidémiologiques.

2.1 Évaluation de l'exposition

Les données de biosurveillance provenant de l'ECMS (Santé Canada, 2010; Santé Canada, 2013a), de l'Initiative de biosurveillance des Premières Nations (IBPN) [APN, 2013], de l'Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la Grande Région de Québec (ci-après appelée l'Étude de la région de Québec) [INSPQ, 2004a] et de l'enquête NHANES des États-Unis (CDC, 2015) ont été examinées à des fins de détermination des tendances de l'exposition en termes d'âge, de sexe, de sous-populations d'intérêt (p. ex., enfants, femmes enceintes, Premières Nations vivant sur les réserves), de répartition géographique et de temps. Les données représentatives offrant la plus grande fiabilité pour caractériser l'exposition de la population canadienne

étaient celles de l'ECMS, puis les données américaines au niveau de la population (NHANES), et en troisième, les données provenant d'études canadiennes de moindre grande envergure (c.-à-d. IBPN, MIREC-CD Plus, Étude de la région de Québec).

Les données de biosurveillance figurant dans le présent document ont été utilisées à titre de données de substitution pour l'exposition aux substances identifiées par des numéros CAS précis¹ et qui sont évalués. Comme il existe très peu de données sur l'exposition aux substances correspondant à ces numéros CAS, les données sur l'entité métallique totale ont été considérées comme des données de substitution acceptables, quoique prudentes, car elles englobent les expositions à toutes les formes biodisponibles de l'entité. Pour chaque entité métallique, les données toxicocinétiques pertinentes ont été évaluées afin que l'on s'assure que les données de biosurveillance disponibles étaient adéquates pour l'évaluation de l'exposition. Cette méthode correspond aux principes clés et aux directives d'évaluation des risques associés aux métaux (ICMM, 2007; US EPA, 2007).

Les études de biosurveillance prises en compte dans le cadre de la présente méthode sont décrites ci-dessous.

L'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) est une enquête nationale menée par Statistique Canada dans le but de recueillir de l'information auprès des Canadiens et Canadiennes au sujet de leur santé générale (Santé Canada, 2010, 2013a). Elle a été conçue pour être représentative à l'échelle nationale et comporte un volet de biosurveillance; les concentrations de métaux ont été mesurées dans le sang et dans l'urine d'environ 5 500 à 7 000 Canadiens et Canadiennes lors de chaque cycle d'enquête. L'ECMS n'est pas ciblée, et elle ne vise donc pas spécifiquement les personnes fortement exposées aux métaux ou vivant près de sources d'exposition ponctuelle. Un large éventail de métaux a été mesuré dans le cadre du cycle 1 (de 2007 à 2009, sujets âgés de 6 à 79 ans) et du cycle 2 (de 2009 à 2011, sujets âgés de 3 à 79 ans) de l'ECMS; les femmes enceintes ont été incluses dans tous les cycles de l'étude. Les ensembles de données des cycles 1 et 2 comprennent des sujets à jeun et non à jeun.

L'Initiative de biosurveillance des Premières Nations (IBPN) est une étude transversale menée en 2011 qui a permis de mesurer les concentrations de métaux dans le sang et l'urine des adultes de 15 communautés rurales ou isolées des Premières Nations établies au sud du 60^e parallèle (APN, 2013). L'étude comptait 503 participants adultes âgés de 20 à 99 ans; les femmes enceintes et les personnes en chimiothérapie en ont été exclues.

¹ Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (n° CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf si elle sert à répondre aux besoins législatifs ou si elle est nécessaire aux rapports destinés au gouvernement du Canada lorsque des renseignements ou des rapports sont exigés par la loi ou une politique administrative, est interdite sans l'autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

Une étude nationale d'une cohorte de femmes enceintes, l'Étude mère-enfant sur les composés chimiques de l'environnement (étude MIREC), a été menée auprès de 2 000 femmes enceintes de Vancouver, Toronto, Hamilton, Kingston, Montréal et Halifax (Arbuckle et coll., 2013). Des échantillons de lait maternel ont été analysés à des fins de dosage des métaux. Par la suite, un sous-groupe d'enfants des mères recrutées dans l'étude MIREC a été invité à participer à une étude de suivi, appelée MIREC-CD Plus. La collecte de données pour cette étude a pris fin en mars 2015; le sang d'environ 500 enfants de moins de 5 ans a été analysé à des fins de détection des métaux.

La National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) est une série d'enquêtes réalisées aux États-Unis, destinées à recueillir des données sur la santé et sur l'état nutritionnel de la population américaine. Ces enquêtes sont réalisées par le National Center for Health Statistics (NCHS) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis. En 1999, l'enquête NHANES est devenue une enquête continue dans laquelle des données sont recueillies selon des cycles de deux ans. Elle repose sur un plan d'échantillonnage probabiliste complexe en grappes, à plusieurs étapes et stratifié, conçu pour la sélection d'un échantillon représentatif de la population civile non institutionnalisée des États-Unis en fonction de l'âge, du sexe et de la race/l'origine ethnique (CDC, 2009). L'enquête NHANES mesure les métaux dans le sang et l'urine d'environ 2 500 personnes de 6 ans et plus par cycle. Les femmes enceintes sont incluses dans l'enquête. Dans les cas où aucune donnée de l'ECMS n'est disponible, les données de l'enquête NHANES sont considérées comme des données de substitution acceptables pour estimer l'exposition de la population canadienne, car elles sont les plus complètes en Amérique du Nord. Les données de l'enquête NHANES ont été déjà utilisées antérieurement comme données de substitution pour l'exposition des Canadiens au plomb et au triclosane (Santé Canada, 2013b; Environnement Canada, Santé Canada, 2012). Cet ensemble de données englobe les sujets à jeun et non à jeun.

Une étude réalisée dans la région de Québec en 2004 par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a permis de mesurer les métaux présents dans le sang, le sérum et l'urine d'adultes âgés de 18 à 65 ans (INSPQ, 2004a). Les sujets ont été choisis dans des milieux urbains, semi-urbains et ruraux de la ville de Québec et des environs. Environ 500 personnes ont participé à l'étude; les femmes enceintes et les personnes atteintes d'une maladie chronique grave ont été exclues. Les données de cette étude ont été incorporées dans la présente méthode (lorsqu'elles étaient disponibles) lorsqu'il n'y avait pas de données de l'ECMS (représentatives à l'échelle nationale).

2.2 Évaluation des effets sur la santé

La méthode d'évaluation des effets sur la santé est axée sur l'existence et l'utilisation des caractérisations des dangers associés aux entités métalliques, provenant d'évaluations des risques réalisées par différents organismes internationaux. Une recherche approfondie de la littérature a été réalisée afin de relever les valeurs guides

d'exposition issues d'évaluations des risques (p. ex., doses de référence [DRf], doses journalières tolérables [DJT]) ou de points de départ (PDD) provenant d'études de toxicité critique (p. ex., dose sans effet nocif observé [DSENO], dose minimale entraînant un effet nocif observé [DMENO]), et toutes les nouvelles études des effets sur la santé qui pourraient influencer sur le choix des effets critiques pour la santé. La recherche de la littérature a porté sur les rapports d'évaluation des risques réalisés par des autorités nationales et internationales, et sur les études importantes des effets sur la santé qui ont été publiées dans des revues scientifiques jusqu'en février 2016. La voie orale est considérée comme la principale voie d'exposition; par conséquent, la recherche de la littérature a surtout privilégié les critères d'effet chroniques par voie orale.

Les entités métalliques évaluées selon cette méthode et considérées comme des substituts pour les substances identifiées par un numéro CAS spécifique et présentement évalué ont déjà été évaluées ailleurs dans le monde par l'Agency for Toxic substances and Disease Registry (ATSDR) des États-Unis, l'Agence danoise de protection de l'environnement (Danish EPA), l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA), le National Institute for Public Health and the Environment des Pays-Bas (RIVM), le Programme d'évaluation coopérative des produits chimiques de l'OCDE, l'Institute of Medicine (IOM), l'Integrated Risk Information System (IRIS) de l'EPA des États-Unis, ainsi que par le Programme de l'eau potable de l'OMS. Ces organisations publient divers documents d'évaluation qui traitent expressément de leurs propres objectifs d'évaluation, comme les Profils toxicologiques par l'ATSDR, l'Évaluation des dangers pour la santé par l'Agence danoise de protection de l'environnement, les Évaluations par les comités par l'EFSA, les Évaluations toxicologiques par le JECFA, ainsi que des Ensembles de données d'évaluation (SIDS) et des Profils d'évaluation initiale (SIAP) dans le cadre des Rapports d'évaluation initiale (SIAR) de l'OCDE. Ces évaluations font l'objet de processus rigoureux d'examen et d'approbation. Santé Canada a estimé que ces évaluations constituent des caractérisations fiables des dangers.

Cette méthode d'évaluation des effets sur la santé a été utilisée dans le cadre du PGPC. Le recours à une méthode existante de caractérisation des dangers offre une plus grande efficacité pour l'évaluation des substances prioritaires restantes dans le cadre du PGPC, en réduisant la duplication des efforts pour les substances qui ont déjà été évaluées par d'autres organismes. De plus, on a recherché dans la littérature les données disponibles sur les effets sur la santé pour chaque substance individuelle dans les différents groupes. Comme aucune de ces substances individuelles n'était plus toxique que ce qu'indiquaient les données sur l'entité métallique, ces données ont été utilisées comme données de substitution pour les effets sur la santé des substances identifiées par un numéro CAS spécifique.

2.3 Valeurs guides de biosurveillance

La majeure partie des études toxicologiques existantes réalisées sur des animaux de laboratoire et des études épidémiologiques effectuées chez les humains présentent des doses externes selon différentes voies d'exposition (p. ex., voie orale, voie cutanée ou inhalation). Par conséquent, il n'existe pas de méthode directe permettant d'interpréter les concentrations de produits chimiques mesurées dans le sang ou l'urine dans les études de biosurveillance et d'ainsi évaluer les risques potentiels pour la santé de la population générale. Il est impossible de comparer directement une dose externe exprimée sous forme d'apport en mg/kg p.c./j à des concentrations dans le sang (p. ex., en mg/L) ou à des concentrations de produits chimiques dans l'urine (p. ex., en mg/L ou mg/g de créatinine) (Hays et coll., 2008).

Pour la majeure partie des substances pour lesquelles on dispose de données de biosurveillance, on ne dispose pas actuellement de résultats d'études cliniques chez les humains ou d'études de toxicité chez les animaux qui ont mesuré les concentrations dans le sang associées à des doses connues de produits chimiques. Par conséquent, diverses méthodes ont été élaborées afin que les niveaux d'absorption puissent être convertis en concentrations internes, ou vice versa (Hays et coll., 2008). Les valeurs guides pour la biosurveillance humaine sont des valeurs utilisées pour interpréter les données de biosurveillance. La présente méthode a pris en considération deux types de valeurs guides pour la biosurveillance humaine : les équivalents de biosurveillance (EB) et les valeurs de biosurveillance humaine (HBM) allemandes. Un EB est défini comme étant la concentration ou la plage de concentrations d'une substance chimique ou de ses métabolites dans une matrice biologique (sang, urine ou autre) qui est compatible avec une valeur guide d'exposition existante basée sur la santé, comme une dose de référence (DRf) ou une dose journalière tolérable (DJT) (Hays et coll., 2008). Les valeurs HBM sont des limites d'exposition biologique associées à la santé, établies par la Commission allemande de biosurveillance humaine (Angerer et coll., 2011). L'Allemagne a établi deux niveaux de valeurs HBM : HBM-I et HBM-II². Santé Canada a retenu l'utilisation des valeurs HBM-I pour la présente méthode d'évaluation scientifique, car ces valeurs sont plus prudentes, de par leur nature, que les valeurs HBM-II. Une valeur HBM-I décrit la concentration d'un biomarqueur en deçà de laquelle, selon l'évaluation actuelle de la Commission, aucun effet nocif sur la santé n'est prévu. Ainsi, aucune mesure ne serait requise, du point de vue de la protection de la santé, si les concentrations sont inférieures à la valeur HBM-I (Angerer et coll., 2011). Sur la base de ces définitions, les valeurs EB et HBM-I sont fonctionnellement identiques

² La valeur HBM-II représente la concentration d'une substance dans un matériau biologique humain au-dessus de laquelle, selon les connaissances et le jugement de la Commission HBM, il existe un risque accru d'effets nocifs sur la santé et, par conséquent, un besoin plus pressant de mesures de réduction de l'exposition et la prestation de conseils biomédicaux. La valeur HBM-II doit donc être considérée comme un seuil d'intervention ou d'action.

(Angerer et coll., 2011). Cependant, les méthodes utilisées pour le calcul des valeurs EB et de la valeur HBM-I (pour le thallium) sont différentes.

Une recherche approfondie de la littérature a été réalisée afin de relever les valeurs guides existantes pour la biosurveillance humaine. Pour ce qui est des entités métalliques visées par la présente évaluation, il y avait une seule valeur guide de biosurveillance publiquement disponible, à savoir pour le thallium sous forme d'une valeur HBM-I élaborée par la Commission allemande de biosurveillance humaine (GFEA, 2011). Pour les autres entités métalliques (c.-à-d. baryum, molybdène, argent et étain inorganique), les valeurs EB ont été élaborées en collaboration avec des consultants à l'externe (Summit Toxicology, États-Unis, et Kannan Krishnan de l'Université de Montréal). Plusieurs conditions doivent être respectées pour la méthode de calcul des valeurs EB. On doit notamment déterminer les valeurs guides d'exposition basée sur la santé ou les points de départ (PDD) à partir d'une ou de plusieurs études de toxicité, disposer de facteurs d'incertitude (FI) appropriés, disposer également de données pharmacocinétiques et enfin déterminer les biomarqueurs d'exposition appropriés p. ex., la substance mesurée dans le sang et/ou l'urine.

Les valeurs EB ont été calculées d'après les valeurs guides d'exposition (p. ex., DRf, DJT) ou les valeurs PDD (DSENO) relevées dans l'évaluation des effets sur la santé. Dans le cas des valeurs guides d'exposition existantes la pertinence des facteurs d'incertitude (FI) appliqués par l'autorité de réglementation concernée a été évaluée au cours du calcul des valeurs EB. Les FI se rapportent aux lacunes potentielles dans la base de données et à la variabilité interspécifique et intraspécifique. Lorsque les FI utilisés pour les valeurs guides d'exposition sélectionnées étaient jugés appropriés, aucun ajustement additionnel de ces FI n'a été réalisé. Dans le cas des PDD sélectionnés dans des études critiques, des FI de 10 et de 10 pour la variabilité interspécifique et intraspécifique, respectivement, ont été appliqués. Des facteurs d'incertitude additionnels relatifs aux bases de données ont été pris en considération, au besoin.

Une recherche de la littérature a également été réalisée afin de déterminer, pour les différentes entités, les propriétés cinétiques (absorption, distribution, métabolisme et élimination) qui dictent la relation entre l'environnement extérieur et intérieur. Des relations cinétiques simples ou des modèles pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) complexes peuvent être utilisés dans la méthode de calcul des valeurs EB. Les données cinétiques sont également importantes pour déterminer l'adéquation du biomarqueur de l'exposition. Une étape cruciale dans le calcul des valeurs EB consiste à déterminer un biomarqueur d'exposition approprié. Lorsqu'un biomarqueur d'exposition approprié est trouvé (c.-à-d. l'entité est mesurée dans une matrice biologique, comme le sang entier, le plasma, le sérum ou l'urine), les concentrations du biomarqueur d'exposition seront un reflet direct de l'ampleur et de la variation de l'exposition externe à la substance chimique (p. ex., exposition par voie orale; absorption orale) dans l'échantillonnage basé sur la population (Hays et coll., 2008). Parmi les critères utilisés pour déterminer la pertinence d'un biomarqueur, mentionnons

la fraction d'absorption, la distribution dans le corps, la rétention, la demi-vie dans le sang, la voie d'élimination et la demi-vie d'élimination. Dans le cas des nutriments essentiels, comme le molybdène, l'homéostasie a également été prise en compte pour l'évaluation de la pertinence d'une matrice comme biomarqueur de l'exposition.

Pour le calcul des valeurs EB pour le baryum, le molybdène, l'argent et l'étain inorganique, une méthode de « dosimétrie prédictive » a été appliquée. Dans cette méthode, une dose externe (DRf ou PDD) est convertie en une concentration de biomarqueur interne à l'équilibre (Hays et coll., 2008). Plusieurs méthodes différentes de dosimétrie prédictive ont été utilisées pour le calcul des valeurs EB. Pour le baryum et l'étain, les valeurs EB dans l'urine à l'état d'équilibre ont été calculées au moyen d'une équation de bilan massique, décrite à l'annexe B (Podalgoda et coll., 2016a,b). Pour le molybdène, les valeurs EB pour l'urine et le sang entier à l'état d'équilibre ont été calculées à l'aide des corrélations entre les niveaux de l'apport et les concentrations dans le sang et l'urine, d'après des données obtenues dans une étude sur des sujets humains (Hays et coll., 2016). Pour l'argent, la valeur EB dans le sang entier à l'état d'équilibre a été calculée à l'aide d'un modèle PBPK existant (Aylward et coll., 2016).

Dans tous les cas, lors du calcul des valeurs EB, les concentrations dans le sang ou l'urine ont d'abord été calculées pour les PDD équivalents pour les humains (valeur HEP, qui est le résultat de la division de la valeur PDD par le facteur d'incertitude interspécifique) [valeur dite EB_{PDD}], puis elles ont été appliquées au facteur d'incertitude intraspécifique pour le calcul des valeurs EB associées à la valeur guide d'exposition.

2.4 Incertitudes de la méthode d'évaluation scientifique

Le degré de confiance à l'égard de l'utilisation des données de biosurveillance comme mesure de l'exposition, pour cette méthode d'évaluation scientifique, est élevé, car les concentrations dans le sang ou l'urine de l'entité métallique sont disponibles grâce aux enquêtes ECMS et/ou NHANES. Ces deux enquêtes sont représentatives de la santé des populations canadienne et américaine, respectivement, et comprennent des hommes, des femmes, des enfants, des adultes et des femmes enceintes, et sont pondérées pour être représentatives de ces deux populations. En outre, pour certaines de ces entités métalliques, il existe des études portant sur des sous-populations d'intérêt particulières, lesquelles ne sont pas incluses dans l'ECMS, comme les membres des Premières Nations vivant sur les réserves dans l'IBPN, et les jeunes enfants dans l'enquête MIREC-CD Plus.

Certaines incertitudes sont associées à l'utilisation des données de biosurveillance et des valeurs EB calculées, et elles sont décrites ci-dessous. Les échantillons d'urine prélevés dans l'ensemble des études et enquêtes de biosurveillance examinées dans la présente évaluation étaient des échantillons ponctuels. Aux fins de la présente méthode, on a formulé l'hypothèse que les échantillons d'urine ponctuels sont représentatifs des concentrations d'exposition à l'état d'équilibre parmi la population. La

demi-vie de l'entité métallique et la fréquence de l'exposition par voie orale à l'entité métallique ont été prises en compte pour l'évaluation de cette hypothèse. Pour des échantillons de populations raisonnablement importantes, comme celles des enquêtes ECMS et NHANES, il est plausible de supposer que la répartition de la population représente bien la variabilité des concentrations des biomarqueurs, même pour les substances à courte demi-vie. Cependant, la disponibilité de données sur les échantillons d'urine de 24 heures à l'échelle de la population permettrait de valider cette hypothèse.

Il existe une incertitude inhérente associée à l'utilisation de données provenant d'échantillons ponctuels, et on emploie habituellement deux méthodes pour ajuster les données des échantillons d'urine ponctuels en valeurs journalières, soit en ajustant par volume d'urine sur 24 heures, ou par taux d'excrétion de la créatinine sur 24 heures. L'ajustement en fonction de la créatinine est la méthode la plus couramment utilisée dans les évaluations de la biosurveillance, et c'est cette méthode qui a été choisie pour la présente évaluation. L'excrétion de la créatinine varie selon le sexe et peut influencer sur les observations faites au sujet des concentrations du biomarqueur.

Une limite additionnelle associée à l'utilisation d'échantillons d'urine ponctuels (par rapport à une collecte d'urines sur 24 heures) est la variation possible des concentrations de l'élément d'intérêt en fonction de l'état d'hydratation du sujet. Pour aplanir cette variabilité, on normalise le résultat soit en concentration de créatinine pour l'échantillon d'urine ponctuel individuel, ou en termes de densité. Les concentrations d'urine normalisées selon la créatinine ont été évaluées dans le présent document, car les valeurs de densité n'étaient pas disponibles dans bon nombre de données de biosurveillance.

Les valeurs EB calculées dans la présente évaluation peuvent être mises à jour ou remplacées si les valeurs guides d'exposition pour les entités sont mises à jour. Les données disponibles pour le calcul des valeurs EB varient en qualité et en robustesse, selon les entités métalliques. Les valeurs guides d'exposition utilisées pour le calcul des valeurs EB incorporent des facteurs d'incertitude afin de tenir compte des incertitudes associées aux données sur les dangers et l'exposition. Même si les valeurs guides d'exposition sont acceptées lorsque cela est possible, la pertinence des facteurs d'incertitude calculés est évaluée dans chaque cas, afin d'assurer la cohérence de la méthode de caractérisation du risque. Les pages qui suivent présentent les facteurs d'incertitude générale associés au calcul des valeurs EB et à l'interprétation des données sur les EB. Les valeurs EB ou la valeur HBM-I ne représentent pas des critères de diagnostic pour l'évaluation de la santé à l'échelle des individus. Ce sont plutôt des outils utiles quant à l'interprétation des données de biosurveillance au niveau de la population. Les valeurs EB ne doivent être utilisées que pour l'interprétation de l'exposition dans la population générale, et non pour la détermination de l'exposition professionnelle ou l'exposition des individus (LaKind et coll., 2008). La valeur HBM-I peut être utilisée pour l'interprétation de l'exposition de la population générale (Angerer et coll., 2011).

3. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant du baryum

3.1 Identité des substances

Les numéros CAS, les noms figurant sur la LIS et les noms communs des substances individuelles du groupe de substances contenant du baryum sont présentés dans le tableau 3-1.

Tableau 3-1. Identités des substances

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun)	Formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
513-77-9	Carbonate de baryum (carbonate de baryum)	BaCO ₃	197,33
7727-43-7	Sulfate de baryum (sulfate de baryum)	BaSO ₄	233,39
10361-37-2	Chlorure de baryum (chlorure de baryum)	BaCl ₂	208,23
17194-00-2	Hydroxyde de baryum (chaux d'hydroxyde de baryum)	Ba(OH) ₂	171,34

3.2 Sources et utilisations

Le baryum est un élément présent à l'état naturel dans l'environnement au Canada. Le baryum total a été mesuré dans les systèmes de distribution d'eau potable, la poussière domestique, l'air intérieur et extérieur, l'Étude canadienne sur l'alimentation totale de Santé Canada et le lait maternel dans le cadre de plusieurs initiatives de recherche menées par Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada (Arbuckle et coll., 2013; Santé Canada, 2003; RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). Dans l'ensemble, au Canada, les concentrations de baryum sont de faibles à modérées dans l'eau potable (médiane de 22 µg/L, plage de 2,50 à 510 µg/L, n = 97), la poussière domestique (médiane de 277 µg/g, 95^e centile de 528 µg/g, n = 1 025) et les échantillons d'air (air extérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,94 ng/m³ selon le RNSPA, plage de 0,04 à 18,89 ng/m³, n = 910; air intérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 1,06 ng/m³, 95^e centile de 4,71 ng/m³) (RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). La nourriture est la principale source d'exposition des Canadiens au baryum, et l'apport alimentaire moyen pour tous les groupes d'âge est de 8,82 µg/kg p.c./j, d'après les données de l'Étude canadienne sur

l'alimentation totale (1993-1999). L'apport la plus élevée par le régime alimentaire, c'est-à-dire 25,25 µg/kg p.c./j, est constatée chez les tout-petits et les enfants d'âge préscolaire de 1 à 4 ans (sur une base de poids corporel); l'apport alimentaires de baryum diminue avec l'âge. Le baryum est également présent dans le lait maternel, une source d'exposition pour les nourrissons. Un apport moyen et un apport au 95^e centile de 0,21 µg/kg p.c./j et de 0,24 µg/kg p.c./j, respectivement, ont été calculés d'après les concentrations mesurées dans le lait maternel chez 2 001 mères canadiennes entre 2008 et 2011 dans le cadre de l'étude MIREC principale (courriel de 2016 envoyé par le Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, sans référence; Arbuckle et coll., 2013).

Le baryum est également présent dans une variété de produits au Canada, notamment : les médicaments (communication personnelle, courriels envoyés par le Bureau de la gestion du risque, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 29 septembre 2015; non répertoriée dans les références); les produits de santé naturels (BDPSNH [modifiée en 2014]; BDIPSN [modifiée en 2015]), les cosmétiques (Santé Canada, 2015), les pesticides (ARLA, 2010; courriels envoyés par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, 1^{er} mars 2016; non répertoriés dans les références), les jouets (CPCat, 2014), les produits de consommation (CPCat, 2014; Household Products Database, 1993-), les emballages d'aliments et comme additifs indirects dans les aliments (communication personnelle, courriels envoyés par la Direction des aliments, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, 14 mars 2016; non répertoriée dans les références).

3.3 Évaluation de l'exposition

Pertinence du biomarqueur de l'exposition

Le baryum est détecté dans le sang, l'urine, les matières fécales et les tissus biologiques, et les concentrations de fond de baryum dans le sang, l'urine et les matières fécales varient selon l'apport quotidien et la voie d'administration (ATSDR, 2007). La solubilité des composés du baryum est le principal facteur qui détermine l'absorption (ATSDR, 2007). L'urine est la principale matrice utilisée pour le dosage du baryum dans les études de biosurveillance. L'absorption en pourcentage du baryum chez les humains, qui dépend du composé, se situe probablement dans la plage de 3 à 60 % (Leggett, 1992; ATSDR, 2007). Les données disponibles indiquent que l'absorption du baryum diminue avec l'âge (ICRP, 1993). Le baryum est rapidement transporté par le système circulatoire et est réparti principalement dans les os. Le baryum est aussi réparti dans les tissus mous. Plus de 90 % de la charge corporelle totale du baryum se retrouve dans les os et les dents (ATSDR, 2007). La demi-vie biologique du baryum dans les os des rongeurs était comprise entre 90 et 120 jours (WHO, 1990). Même si les études de Tipton et coll. (1969) et de Stoewsand et coll.

(1988) ont rapporté que l'excrétion du baryum par les matières fécales est beaucoup plus importante que par les voies urinaires, le baryum est également éliminé par l'urine. Chez les humains en bonne santé exposés dans un milieu autre que professionnel et à l'état d'équilibre (en supposant une apport par voie orale de 100 %), environ 91 %, 6 % et 3 % du baryum était excrété dans les matières fécales, la sueur et l'urine, respectivement (WHO, 1990). D'après l'examen des données pour les humains provenant du monde entier, Schroeder et coll. (1972) ont conclu qu'environ 90 % et 2,3 % du baryum ingéré est excrété dans les matières fécales et l'urine, respectivement. Les études ont montré que plus de 70 % du baryum administré par voie intraveineuse est excrété par les matières fécales et l'urine dans les 3 jours, et que 90 % de la dose initiale est excrété dans les 2 semaines (ATSDR, 2007). D'après ces études, la demi-vie du baryum, par excrétion dans l'urine, est inférieure à 3 jours. Une exposition à l'état d'équilibre peut être attendue, même avec une demi-vie relativement courte, car les personnes sont exposées au baryum plusieurs fois par jour par l'ingestion d'aliments. Par conséquent, les concentrations de baryum total dans l'urine sont considérées comme un biomarqueur adéquat pour l'exposition chronique et à court terme.

Données issues de la biosurveillance

Bien que le baryum n'ait pas été mesuré dans les études canadiennes de biosurveillance à grande échelle (comme l'ECMS, l'IBPN, la MIREC CD-Plus ou l'Étude de la région de Québec), les concentrations de baryum dans l'urine ont été mesurées dans la population américaine (CDC, 2015). Ces données sont celles qui sont les plus exhaustives pour l'Amérique du Nord et sont jugées acceptables comme données de substitution pour l'estimation des niveaux d'exposition des Canadiens en l'absence de données propres au Canada.

Le baryum n'est pas un élément essentiel à la santé humaine, mais comme il est présent à l'état naturel et omniprésent l'environnement et la nourriture, le baryum est largement détecté dans la population américaine, soit chez plus de 99 % des répondants à l'enquête menée en 2011-2012 (CDC, 2014). Les concentrations de baryum dans l'urine au niveau de la population, ajustées en fonction de la créatinine, sont présentées dans le tableau 3-2 ci-dessous. Des données complémentaires sur l'âge, le sexe et les sous-populations sont présentées à l'annexe A-1.

Les concentrations de baryum dans l'urine ont été mesurées dans l'enquête NHANES III (1988-1994) et sept cycles consécutifs de l'enquête CDC-NHANES jusqu'en 2012 (Paschal et coll., 1998; CDC, 2015). Plusieurs tendances ressortent de ces enquêtes NHANES. Les concentrations médianes de baryum dans l'urine, ajustées en fonction de la créatinine, étaient inférieures dans l'enquête NHANES III (1988-1994) par rapport aux enquêtes NHANES continues (1999 et par après), mais dans l'ensemble, les concentrations dans l'urine sont demeurées relativement stables depuis 1999. Les plus grandes concentrations de baryum dans l'urine, après ajustement selon la créatinine, ont été trouvées chez les enfants (voir le tableau 3-2 ci-dessous), et les

concentrations diminuaient avec l'âge. Aux concentrations médianes, ajustées en fonction de la créatinine, les enfants de 6 à 11 ans présentent une concentration statistiquement significative plus élevée que les adolescents de 12 à 19 ans. Les concentrations de baryum dans l'urine sont légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes; cette différence est statistiquement significative à la concentration médiane, mais non au 95^e centile de la concentration.

Tableau 3-2. Concentrations de baryum total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population américaine

Population étudiée	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
NHANES ^a Population américaine	2011-2012	6+	H+F	2 502	1,38 (1,27-1,47)	6,27 (5,20-6,66)
NHANES ^a Population américaine	2011-2012	6-11	H+F	398	2,18 (1,70-2,61)	6,78 (5,98-8,18)

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes

^a CDC, 2015

3.4 Calcul des équivalents de biosurveillance (EB)

L'ensemble de données sur les effets sur la santé associés à l'exposition au baryum, les valeurs guides d'exposition basées sur les risques et les méthodes utilisées pour calculer les EB sont résumés ci-dessous.

Les effets du baryum sur la santé ont déjà été analysés par d'autres organismes internationaux (ATSDR, 2007; Danish EPA, 2013; SCHER, 2012; Santé Canada, 1990; NTP, 1994; OECD, 2005, 2008; IRIS, 2005; WHO, 2015).

Les études réalisées chez le rat et la souris indiquent que les effets rénaux sont les effets critiques sur la santé observés chez les animaux exposés au baryum (Danish EPA, 2013). Dans une étude réalisée par McCauley et coll. (1985), on a constaté des altérations glomérulaires consistant en des podocytes fusionnés et en un épaissement de la membrane basale capillaire chez des rats Sprague-Dawley uninephrectomisés, des rats Dahl sensibles au sel et des rats Dahl résistants au sel exposés à 150 mg Ba/kg p.c./j dans l'eau potable pendant 16 semaines. Dans une étude de 13 semaines réalisée avec de l'eau potable chez des rongeurs (NTP, 1994), on a constaté une augmentation importante du poids absolu et relatif des reins chez les rats exposés à 115 mg Ba/kg p.c./j, et chez les rats mâles exposés à 200 mg Ba/kg p.c./j. Chez les souris, une néphropathie légère à modérée (caractérisée par la dilatation, la régénération et l'atrophie des tubules) a été observée chez toutes les souris mâles exposées à 450 mg Ba/kg p.c./j, et chez 90 % des souris femelles exposées à 495 mg Ba/kg p.c./j. Une augmentation importante du nombre de cas de

néphropathie a été constatée à une dose de 160 mg Ba/kg p.c./j (DSENO = 75 mg Ba/kg p.c./j) chez la souris au cours d'une étude de 2 ans réalisée avec de l'eau potable (NTP, 1994). En l'absence de données contraires, le rein a été considéré comme l'organe cible le plus sensible concernant la toxicité chez les animaux suite à une exposition chronique ou intermédiaire par voie orale.

Chez les humains, des données équivoques ont été présentées au sujet de la maladie cardiovasculaire et d'une association possible avec des concentrations élevées de baryum dans l'eau potable. Dans une étude basée sur la population, on a constaté une augmentation importante du taux de mortalité due à la maladie cardiovasculaire chez des personnes de 65 ans et plus vivant dans des collectivités non précisées en Illinois, où il y avait une concentration élevée de baryum dans l'eau potable (2 à 10 mg/L) par rapport aux collectivités où la concentration de baryum était plus faible (moins de 0,2 mg/L; Brenniman et coll., 1979). Cependant, les résultats présentés par Brenniman et coll. (1979) n'ont pas été confirmés par une étude transversale ultérieure réalisée par Brenniman et Levy (1985) portant sur la prévalence de la maladie cardiovasculaire chez 1 175 résidents adultes de West Dundee, en Illinois (avec une concentration moyenne de baryum dans l'eau potable de 7,3 mg/L, et une plage de 2 à 10 mg/L).

En modélisant le nombre de cas de néphropathie chez la souris, dans le cadre d'une étude du NTP réalisée avec l'eau potable sur 2 ans, l'EPA des É.-U. a relevé un point de départ (BMDL₀₅) de 63 mg Ba/kg p.c./j (IRIS, 2005). En utilisant cette valeur PDD et en appliquant un facteur d'incertitude global de 300 (10 pour la variabilité intraspécifique, 10 pour la variabilité interspécifique, 3 pour l'absence études de toxicité pour la reproduction et le développement), l'EPA des É.-U. (IRIS, 2005) a obtenu une DRf de 0,2 mg Ba/kg p.c./j. En utilisant la même valeur BMDL₀₅ et en appliquant des facteurs d'incertitude similaires, l'OMS (2015) et le SCHER (2012) ont obtenu une valeur DJT de 0,21 mg/kg p.c./j, et l'ATSDR (2007) a obtenu un niveau de risque minimal (NMR) chronique de 0,2 mg/kg p.c./j pour le baryum, pour l'exposition par voie orale. L'évaluation IRIS par l'EPA des É.-U. (2005) a été sélectionnée comme étude de base pour la caractérisation du risque associé à l'exposition humaine au baryum.

Une valeur EB a été calculée d'après la DRf chronique établie par l'EPA des É.-U. (IRIS, 2005). La méthode de bilan massique expliquée dans Hays et coll. (2010) a été utilisée pour le calcul des concentrations de baryum dans l'urine à l'état d'équilibre, ajustée en fonction de la créatinine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine), qui est compatible avec une DRf de 0,2 mg/kg p.c./j (US EPA, 2005). D'après les données obtenues chez les humains, la fraction d'excrétion urinaire a été établie à 0,023 (Schroeder et coll., 1972). Par conséquent, la valeur EB pour l'urine à l'état d'équilibre calculée pour la DRf chronique (IRIS, 2005) est de 246 $\mu\text{g/g}$ de créatinine. Ces calculs sont décrits en détail à l'annexe B-1.

3.5 Résultats de la méthode d'évaluation

La figure 3-1 présente les principales valeurs de l'exposition obtenues par biosurveillance ainsi que les valeurs des dangers associés au baryum utilisées pour la détermination du risque.

L'exposition estimée des Canadiens repose sur les concentrations de baryum total dans l'urine, ajustées en fonction de la créatinine, dans la population américaine. Les données de l'enquête NHANES (2011-2012) sont considérées comme des substituts acceptables pour l'estimation des niveaux d'exposition au Canada, en l'absence de données canadiennes. La DRf de l'EPA des É.-U. est obtenue à partir d'une valeur $BMDL_{05}$ de 63 mg/kg p.c./j, fondée sur le risque de néphropathie, d'après une étude de 2 ans réalisée avec de l'eau potable chez la souris, et un facteur d'incertitude de 300 (IRIS, 2005). L'exposition au baryum total est plus faible que l'équivalent urinaire, ajusté en fonction de la créatinine, de la DRf de 0,2 mg/kg p.c./j établie par l'EPA des É.-U., à partir de laquelle un EB de 246 µg/g de créatinine a été calculé. Compte tenu des renseignements présentés ici, les substances contenant du baryum dans cette évaluation sont peu préoccupantes pour la santé du grand public au Canada aux niveaux d'exposition actuels.

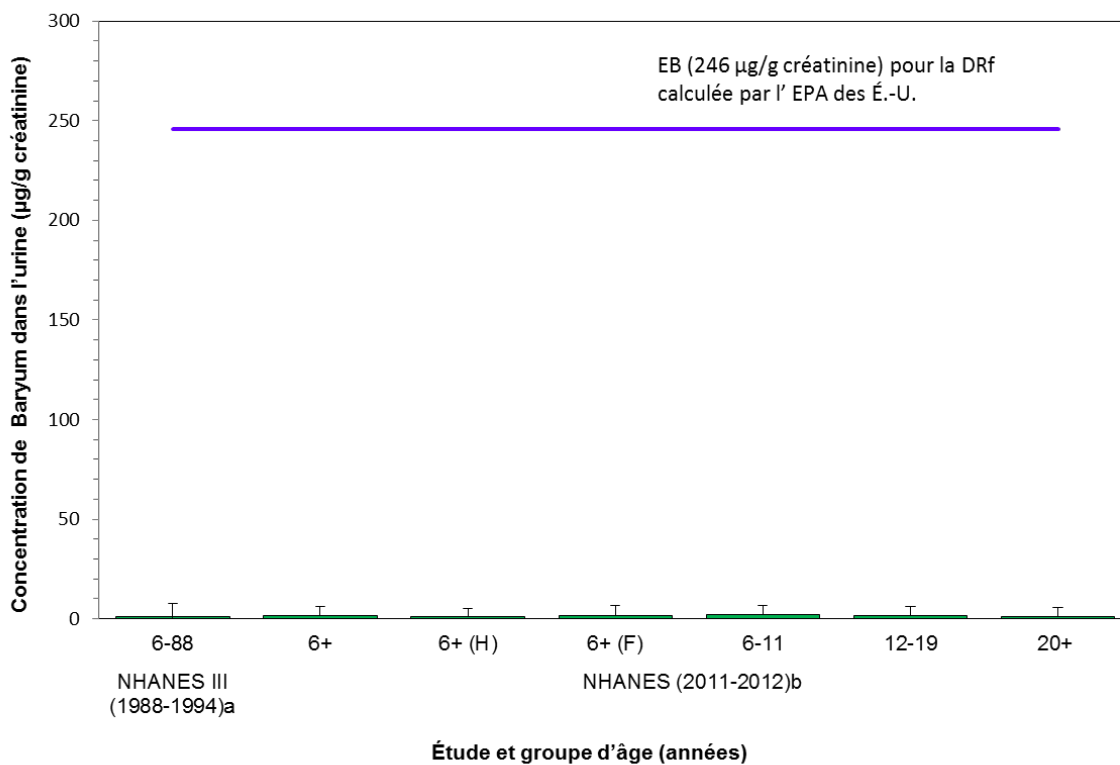


Figure 3-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) de baryum dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) avec l'équivalent de biosurveillance, soit $246 \mu\text{g/g}$ de créatinine pour la DRf établie par l'EPA des É.-U. (IRIS, 2005), indiquée par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les femmes (F), sauf lorsque le sexe est indiqué. ^aPaschal et coll., 1998, ^bCDC, 2015.

3.6 Incertitudes

La DRf de l'EPA des É.-U. (IRIS, 2005) incorpore des facteurs d'incertitude aux données sur les dangers et l'exposition. Il n'y a pas de données de biosurveillance dans l'ECMS ni pour les enfants de moins de 6 ans, et les enfants de moins de 6 ans sont ceux dont la consommation par le régime alimentaire est la plus élevée. Cependant, le facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité intraspécifique dans la DRf tient compte de la variabilité au sein de la population, car les différences dans l'apport alimentaire sont inférieures à un facteur de 2.

L'ensemble de données sur les dangers du baryum est robuste et il a été examiné par divers organismes nationaux et internationaux. Les points de départ pour les effets critiques sur la santé et les facteurs d'incertitude déterminés pour le calcul des valeurs guides par divers organismes internationaux sont identiques. Bien qu'il existe des données pour les humains, elles ne sont pas jugées adéquates pour le calcul des valeurs guides par les divers organismes internationaux en raison de l'incohérence des observations.

On constate une certaine incertitude liée à l'utilisation de l'urine comme biomarqueur de l'exposition, car le baryum est principalement excrété par les matières fécales, et l'excrétion par les voies urinaires est beaucoup plus faible. La DRf de l'EPA des É.-U. est 300 fois plus faible que le point de départ dans l'étude réalisée avec les rongeurs. Par conséquent, cette marge ne permet pas de penser qu'il y a des limites physiologiques associées à l'excrétion du baryum par les voies urinaires au niveau de la DRf.

Les incertitudes et les limitations comprennent l'utilisation de l'étude de Schroder et coll. (1972), qui donne une valeur globale de la fraction de baryum excrétée par les voies urinaires chez les humains, même si des études individuelles réalisées il y a plusieurs décennies (fiabilité inconnue) semblent indiquer une variabilité de la fraction excrétée à différentes concentrations et différents régimes de dose.

4. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant du molybdène

4.1 Identité des substances

Les numéros CAS, les noms figurant sur la LIS et les noms communs des substances individuelles du groupe de substances contenant du molybdène sont présentés dans le tableau 4-1.

Tableau 4-1. Identités des substances

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun)	Formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
1313-27-5	Trioxyde de molybdène ^a (trioxyde de molybdène)	MoO ₃	143,94
1317-33-5	Disulfure de molybdène (disulfure de molybdène)	MoS ₂	160,07

^a Cette substance n'a pas été identifiée dans le paragraphe 73(1) de la LCPE, mais a été incluse dans la présente évaluation, car elle a été considérée d'intérêt prioritaire en raison d'autres préoccupations relatives à la santé humaine.

4.2 Sources et utilisations

Le molybdène est un élément présent à l'état naturel dans l'environnement au Canada. Le molybdène total a été mesuré dans les systèmes de distribution d'eau potable, la poussière domestique, l'air intérieur et extérieur, l'Étude canadienne sur l'alimentation totale de Santé Canada, et dans le lait maternel dans le cadre de plusieurs initiatives de recherche menées par Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada (Arbuckle et coll., 2013; Santé Canada, 2003; RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2015; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). Dans l'ensemble, les concentrations de molybdène au Canada sont faibles dans les échantillons d'air (air extérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,10 ng/m³ selon le RNSPA, plage de 0,01 à 19,77 ng/m³, n = 910; air intérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,14 ng/m³, 95^e centile de 1,99 ng/m³), la poussière domestique (médiane de 2,8 µg/g, 95^e centile de 8,0 µg/g, n = 1 025) et l'eau potable (médiane de 0,50 µg/L, plage de 0,50 à 10,00 µg/L, n = 97) au Canada (RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2015; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). La nourriture est la principale source d'exposition au molybdène (OECD, 2013; CDC, 2009). L'apport alimentaire moyen pour tous les groupes d'âge est de 2,7 µg/kg p.c./j. C'est chez les nourrissons de 2 à 3 mois que l'apport alimentaire est le plus élevé avec 12,5 µg/kg p.c./j, et l'apport alimentaire de molybdène diminue avec l'âge (sur une base de poids corporel). Le molybdène est également présent dans le lait maternel, une source d'exposition pour les nourrissons. Un apport moyen et un apport au 95^e centile de 0,28 µg/kg p.c./j et de 0,33 µg/kg p.c./j, respectivement, ont été calculés d'après les concentrations mesurées dans le lait maternel chez 2 001 mères canadiennes entre 2008 et 2011 dans le cadre de l'étude MIREC (courriel de 2016

envoyé par le Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, non répertorié dans les références, Arbuckle et coll., 2013).

Le molybdène est également présent dans un éventail de produits, y compris les médicaments (BDPP [modifiée en 2015]), les produits de santé naturels (BDPSNH [modifiée en 2014]; BDIPSN [modifiée en 2015]), les cosmétiques (communication personnelle, courriels envoyés par la Direction de la Sécurité des produits de consommation, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 24 février 2016; non répertoriée dans les références), comme produit de formulation dans les pesticides (ARLA, 2010; courriels envoyés par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 29 février 2016; non répertoriés dans les références), les jouets (CPCat, 2014), les produits de consommation (CPCat, 2014; Household Products Database, 1993-), les emballages d'aliments et comme additifs indirects dans les aliments (communication personnelle, courriels envoyés par la Direction des aliments, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 14 mars 2016; non répertoriée dans les références).

4.3 Évaluation de l'exposition

Pertinence du biomarqueur de l'exposition

Le molybdène est un nutriment essentiel pour la santé humaine. Par conséquent, sa détection dans les liquides biologiques est non seulement prévisible, mais on doit le détecter chez les personnes en bonne santé. Le molybdène a été mesuré dans différents tissus et liquides biologiques (p. ex., urine, sang entier et sérum), selon les objectifs des études. Dans une étude des doses administrées à des sujets humains, Turnlund et Keyes (2004) ont démontré que le molybdène présent dans le plasma et l'urine présentait une bonne corrélation avec les apports alimentaires. L'urine est la principale voie d'élimination, et environ 90 % de la dose orale est éliminée par l'urine avec une demi-vie inférieure à 12 heures (Turnlund et Keyes, 2004), ce qui indique que l'urine est une bonne matrice pour l'évaluation de l'exposition au molybdène. Dans le plasma, on a décrit l'élimination au moyen d'une fonction bi-exponentielle avec des demi-vies moyennes de 30 minutes et de 6,6 heures (Werner et coll., 2000). Par conséquent, la demi-vie de l'élimination du molybdène après l'administration orale d'une dose est relativement courte dans le plasma et l'urine. On s'attend donc à ce que les deux matrices présentent une sensibilité semblable comme biomarqueurs d'exposition, pour ce qui est de la demi-vie d'élimination. On peut s'attendre à une exposition à l'état d'équilibre, même avec une demi-vie relativement courte, car les personnes sont exposées au molybdène plusieurs fois pendant la journée par l'ingestion d'aliments. Lorsque les valeurs EB ont été calculées pour l'urine et le sang, les valeurs pour le sang présentaient une marge étroite entre les effets nutritionnels et les effets toxicologiques. Par rapport aux valeurs EB pour le sang, les valeurs EB pour l'urine

présentaient une marge plus grande entre les effets nutritionnels et les effets toxicologiques. Cette différence est probablement due à l'homéostasie. En effet, les concentrations dans le sang sont grandement régulées par l'homéostasie, et ne varient pas autant que les concentrations dans l'urine en fonction des apports différents de molybdène (Hays et coll., 2016). De plus, le rein est considéré comme le principal site de régulation homéostatique du molybdène, car les études réalisées avec des isotopes stables ont montré une rétention du molybdène avec de faibles apports de molybdène et une excrétion rapide avec des apports élevés (IOM, 2001). Par conséquent, les concentrations de molybdène total dans l'urine peuvent constituer un biomarqueur plus fiable que le molybdène dans le sang pour l'étude de l'exposition au molybdène, dans une perspective toxicologique. Les deux biomarqueurs ont été pris en compte dans la présente analyse.

Données issues de la biosurveillance

Les concentrations de molybdène total ont été mesurées principalement dans le sang entier et/ou dans l'urine dans de nombreuses enquêtes de biosurveillance réalisées au niveau de la population, entre autres l'ECMS et l'enquête NHANES, ainsi que dans des études ciblant des sous-populations d'intérêt particulières, comme l'IBPN et MIREC-CD Plus.

Les concentrations de molybdène dans le sang entier au niveau de la population canadienne sont présentées dans le tableau 4-2 ci-dessous. Des données plus détaillées sur l'âge, le sexe et les sous-populations sont présentées à l'annexe A-2. Le molybdène a été détecté chez plus de 99 % des Canadiens. Plusieurs tendances ressortent dans les concentrations de molybdène dans le sang. Les concentrations les plus élevées de molybdène dans le sang entier ont été trouvées chez les enfants de moins de 3 ans (voir le tableau 4-2 ci-dessous, Liang, 2016). On constate un déclin constant à l'enfance, à l'adolescence et à l'âge adulte jusqu'à environ 60 ans, lorsque les concentrations augmentent légèrement (Santé Canada, 2010; 2013a). Les concentrations de molybdène dans le sang sont légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes, mais ces différences ne sont pas statistiquement significatives, et les concentrations chez les femmes enceintes selon l'ECMS sont similaires ou légèrement plus élevées que chez les femmes en âge de procréer (Santé Canada, 2010; 2013a; Walker et coll., 2016). Les concentrations de molybdène dans le sang mesurées dans l'IBPN sont comparables à celles qui ont été mesurées dans l'ECMS (APN, 2013). Les concentrations de molybdène dans le sang sont similaires dans les cycles 1 et 2 de l'ECMS (Santé Canada, 2010; 2013).

Tableau 4-2. Concentrations de molybdène total dans le sang entier ($\mu\text{g/L}$) dans la population canadienne

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de	95 ^e centile (IC de
--------------------	----------------------------	-----	------	---	----------------	--------------------------------

					95 %)	95 %)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-79	H+F	5 319	0,66 (0,64-0,68)	1,38 (1,31-1,46)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 070	0,64 (0,62-0,66)	1,5 (1,4-1,5)
MIREC-CD Plus ^c Enfants	2013-1204	≤ 3	H+F	214	1,25	2,78

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes

^a Santé Canada, 2010

^b Santé Canada, 2013a

^c Liang, 2016

Les concentrations de molybdène dans l'urine (ajustées en fonction de la créatinine) dans la population canadienne sont présentées dans le tableau 4-3 ci-dessous. Des données plus détaillées sur l'âge, le sexe et les sous-populations sont présentées à l'annexe A-2. On constate plusieurs tendances dans les concentrations de molybdène dans l'urine ajustées en fonction de la créatinine. Tout comme pour le sang, les concentrations les plus élevées ont été trouvées dans le groupe plus jeune (3 à 5 ans) (Santé Canada, 2013a). On constate également un déclin continu des concentrations de molybdène dans l'urine à l'enfance, à l'adolescence et à l'âge adulte jusqu'à environ 60 ans, lorsque les concentrations augmentent légèrement (Santé Canada, 2010; 2013a). Les concentrations de molybdène dans l'urine (ajustées en fonction de la créatinine) sont légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes (Santé Canada, 2010; 2013a). Les concentrations de molybdène dans l'urine mesurées par l'IBPN sont comparables à celles qui ont été mesurées par l'ECMS (APN, 2013). Les concentrations de molybdène dans l'urine étaient similaires pour les cycles 1 et 2 de l'ECMS (Santé Canada, 2010; 2013a).

Les concentrations de molybdène dans l'urine ont également été mesurées dans l'enquête NHANES de 1999 à 2012 (CDC, 2015). Les concentrations ont été stables au cours de cette période de 13 ans, et sont semblables à celles qui ont été mesurées dans l'ECMS. Les tendances relatives à l'âge et au sexe observées dans la population américaine sont comparables à celles observées dans les deux cycles de l'ECMS, c'est-à-dire que les concentrations de molybdène dans l'urine sont plus élevées dans les groupes d'âge les plus jeunes et diminuent avec l'âge, et les femmes présentent des concentrations de molybdène dans l'urine (ajustées en fonction de la créatinine) légèrement plus élevées que les hommes (CDC, 2015).

Tableau 4-3. Concentrations de molybdène total dans l'urine (µg/g de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-79	H+F	5 479	43,20 (41,82-44,58)	121,58 (112,49-130,67)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 291	42 (40-45)	140 (120-160)
NHANES ^c Population américaine	2011-2112	6+	H+F	2 502	41,0 (38,6-44,4)	130 (118-148)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	3-5	H+F	572	140 (130-150)	490 ^E (310-680)

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes, E = données à utiliser avec prudence

^a Santé Canada, 2010

^b Santé Canada, 2013a

^c CDC, 2015

4.4 Calcul des équivalents de biosurveillance (EB)

L'ensemble de données sur les effets sur la santé associés à l'exposition au molybdène, les valeurs guides d'exposition basées sur les risques et les méthodes utilisées pour le calcul des EB sont résumés ci-dessous.

Les effets sur la santé des substances contenant du molybdène ont déjà été analysés par d'autres organismes internationaux (IRIS, 1992; IOM, 2001; WHO, 2011a; EFSA, 2013; DECOS, 2013; OECD, 2013). Aux concentrations et au pH physiologiquement pertinents, la seule forme de molybdène présente est l'anion molybdate $[\text{MoO}_4]^{2-}$ (OECD SIDS, 2013). Par conséquent, les effets toxicologiques des substances contenant du molybdène dans ce groupe sont attribués à l'entité commune, à savoir l'anion molybdate.

Chez les animaux, l'administration de molybdène (sous forme de molybdate de sodium) alimentaire additionnel par l'eau potable pendant 6 semaines a été associée à un cycle œstral prolongé, à une diminution de la prise de poids pendant la gestation chez les petits et à plusieurs effets nocifs sur l'embryogénèse chez des rates Sprague-Dawley (Fungwe et coll., 1990). Ces effets n'ont pas été observés à la dose de 0,9 mg Mo/kg p.c./j, mais ont été signalés à une dose de 1,6 mg/kg p.c./j. Schroeder et Mitchener (1971) ont évalué les effets d'une dose unique de molybdate dans l'eau potable

(10 mg/L) sur la reproduction des souris, sur trois générations. L'apport quotidien de molybdène a été estimé ultérieurement à 1,5 mg/kg p.c./j par Vyskocil et Viau (1999), qui avaient signalé quelques morts précoces de petits, des portées mortes, la mort de mères et l'incapacité de reproduire. Se basant sur l'ensemble de ces observations, l'IOM (2001) a déterminé que les effets du molybdène sur la reproduction et le développement du fœtus chez les rats et les souris étaient les effets les plus sensibles. Par conséquent, la DSENO de 0,9 mg Mo/kg p.c./j, obtenue par Fungwe et coll. (1990), a été utilisée pour établir l'apport maximal tolérable (AMT) (dose = 2 000 µg/j) de molybdène chez les adultes, en utilisant des facteurs d'incertitude (FI) de 10 pour l'extrapolation aux humains à partir des données sur des animaux de laboratoire, et de 3 pour la variabilité intraspécifique basée sur le fait que le molybdène est un élément essentiel, et donc qu'il devrait présenter une pharmacocinétique similaire parmi les humains.

Cependant, dans les études examinées par l'OCDE dans son rapport d'évaluation initiale (OECD, 2013), on n'a observé aucun effet sur la santé chez les rats, dans les tissus reproducteurs, et la qualité du sperme n'avait pas été atteinte après 90 jours d'exposition au molybdate de sodium (dihydrate) dans un régime alimentaire comportant jusqu'à 60 mg Mo/kg p.c./j (Murray et coll., 2014a). De même, aucun des effets sur le développement mentionnés ci-dessus n'a été signalé dans une étude de toxicité sur le développement prénatal chez des rats exposés à du molybdate de sodium (dihydrate) dans un régime alimentaire comportant jusqu'à 40 mg Mo/kg p.c./j (Murray et coll., 2014b). Une DSENO de 17 mg Mo/kg p.c./j a été établie par l'OCDE, sur la base d'une réduction de la prise de poids corporel et d'effets rénaux chez les rats, effets qui avaient été observés à une dose maximale de 60 mg Mo/kg p.c./j dans l'étude de 90 jours. Par conséquent, la valeur AMT calculée par l'IOM (2001) et la DSENO déterminée dans le rapport d'évaluation SIDS de l'OCDE (OCDE, 2013) ont été toutes deux sélectionnées comme valeurs de base pour établir des valeurs guides de biosurveillance dans la présente évaluation.

Diverses études épidémiologiques portant sur des populations exposées en milieu professionnel font un lien entre l'inhalation ou l'ingestion de molybdène et les symptômes de la goutte dans les articulations (des quantités élevées d'acide urique peuvent se cristalliser dans les articulations) et les concentrations élevées d'acide urique dans le sang. Cependant, en raison de l'exposition combinée à d'autres composés potentiellement toxiques dans la plupart des milieux de travail ou à d'autres sources d'aliments, il est difficile de conclure que les symptômes observés ont été causés par le molybdène (Health Council of the Netherlands, 2013). En outre, le rapport d'évaluation SIDS de l'OCDE (OECD, 2013) avait conclu que la qualité et la fiabilité des données disponibles pour les humains étaient insuffisantes pour qu'elles puissent être utilisées de manière quantitative dans une évaluation des risques. Par conséquent, la DRf chronique de 0,005 mg Mo/kg p.c./j pour l'exposition orale, calculée par l'IRIS (1992) d'après les concentrations d'acide urique dans le sérum humain et les symptômes s'apparentant à ceux de la goutte relevés dans une étude épidémiologique transversale, n'a pas été considérée comme une valeur guide appropriée de l'exposition

pour l'établissement des valeurs guides de biosurveillance dans la présente évaluation. Les méthodes utilisées pour le calcul des EB pour l'urine et le sang entier sont décrites en détail dans Hays et coll. (2016).

Les EB pour le sang entier et l'urine associés à la toxicité ont été établis d'après la valeur AMT de l'IOM et de la DSENO la plus faible relevée pour le molybdène dans le profil d'évaluation SIDS de l'OCDE, à partir d'une étude de toxicité de 90 jours (Murray et coll., 2014a), avec un facteur d'incertitude (FI) de 100. Ce FI a été utilisé comme mesure de prudence, mais un facteur d'incertitude de 30 aurait été suffisant, car les paramètres cinétiques du molybdène chez les individus sont jugés similaires. Les valeurs EB pour le sang entier et l'urine qui étaient pertinentes pour l'interprétation des études de biosurveillance existantes au niveau de la population sont résumées dans le tableau 4-4. Comme l'expliquent Hays et coll. (2016), le calcul des EB pour le plasma et l'urine reposait sur les relations linéaires observées entre l'apport alimentaire de molybdène ($\mu\text{g}/\text{j}$) et les concentrations de molybdène dans le plasma ($\mu\text{g}/\text{L}$) ou l'excrétion quotidienne de molybdène dans l'urine ($\mu\text{g}/\text{j}$), selon une étude des doses chez des sujets humains réalisée par Turnlund et Keyes (2004). Dans cette étude, les doses de molybdène alimentaire allaient de 22 à 1 490 $\mu\text{g}/\text{j}$. Les données de Turnlund et Keyes (2004) ont été jugées idéales pour le calcul des valeurs EB, car cette étude comportait des durées d'exposition suffisamment longues pour que le molybdène atteigne un état d'équilibre métabolique. Un facteur de 0,9 a été utilisé pour la conversion des valeurs EB pour le plasma en valeurs EB pour le sang entier (Hays et coll., 2016). Les taux standard d'excrétion de la créatinine et le poids corporel standard des adultes ont été utilisés pour la conversion de l'excrétion quotidienne de molybdène dans l'urine ($\mu\text{g}/\text{j}$) en une concentration quotidienne de molybdène dans l'urine ajustée en fonction de la créatinine ($\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine), car ces paramètres n'avaient pas été indiqués par Turnlund et Keys (2004).

Tableau 4-4. Résumé des EB pour le sang entier et l'urine associés aux valeurs guides d'exposition (valeur AMT de l'IOM) et au rapport SIDS de l'OCDE, avec les facteurs d'incertitude

Organisme (référence)	Valeur guide d'exposition (mg/kg p.c./j)	EB pour le sang entier ($\mu\text{g}/\text{L}$)	EB pour l'urine ($\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine)
IOM (2001)	0,03 ¹	5,04	1 326
OECD (OECD SIDS, 2013)	0,17 ²	27,9	7 516

¹ Apport maximal tolérable (AMT) [basé sur une DSENO de 0,9 mg/kg p.c./j et un facteur d'incertitude de 30].

² DSENO la plus faible avec un facteur d'incertitude de 100.

4.5 Résultats de la méthode d'évaluation

Les figures 4-1 et 4-2 présentent les valeurs de l'exposition obtenues par biosurveillance et les valeurs des dangers associés au molybdène qui ont été utilisées pour la détermination du risque.

L'exposition au molybdène total dans la population canadienne, caractérisée par les concentrations dans le sang entier et l'urine, est plus faible que les équivalents, pour le sang entier et l'urine, de la valeur AMT de l'IOM de 0,03 mg/kg p.c./j (reposant sur une DSENO de 0,9 mg/kg p.c./j et un facteur d'incertitude de 30) et qu'une DSENO de 17 mg/kg p.c./j avec un facteur d'incertitude de 100, selon une étude de toxicité subchronique examinée par l'OCDE dans son évaluation SIDS (OECD, 2013) (les valeurs EB pour le sang entier sont de 5,04 et 27,9 µg/L, respectivement, et les valeurs EB pour l'urine sont de 1 326 et de 7 516 µg/g de créatinine, respectivement). Compte tenu des renseignements présentés ici, les substances contenant du molybdène dans la présente évaluation sont peu préoccupantes pour la santé de la population canadienne aux niveaux d'exposition actuels.

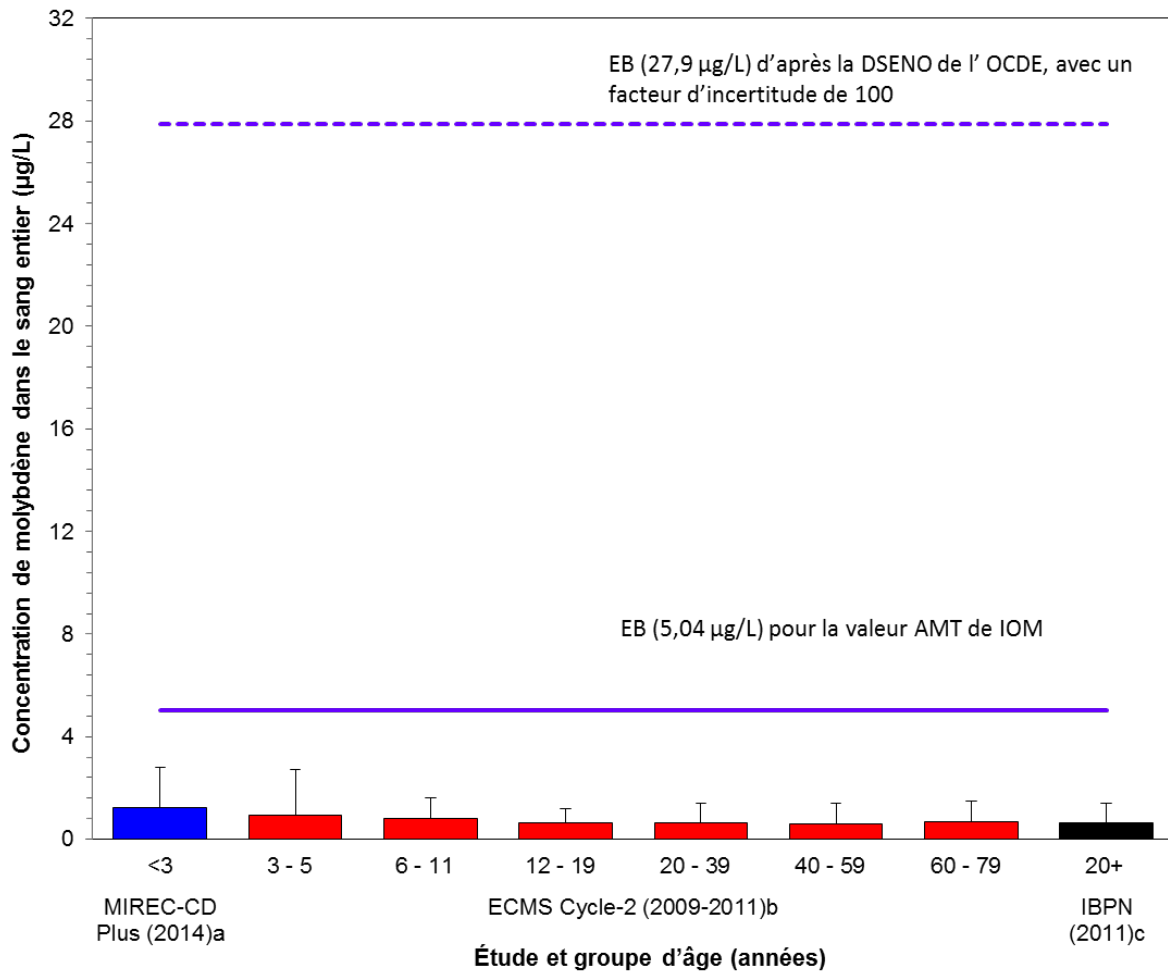


Figure 4-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) de molybdène dans le sang entier (µg/L) avec les valeurs EB de 5,04 µg/L et de 27,9 µg/L, d'après la valeur AMT de l'IOM (IOM, 2001) et la DSENO établie dans le rapport SIDS de l'OCDE (OECD, 2013), avec un facteur d'incertitude de 100, indiquées par une ligne pleine et une ligne tiretée, respectivement. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes et les femmes. ^aLiang, 2016; ^bSanté Canada 2013a, et ^cAPN 2013.

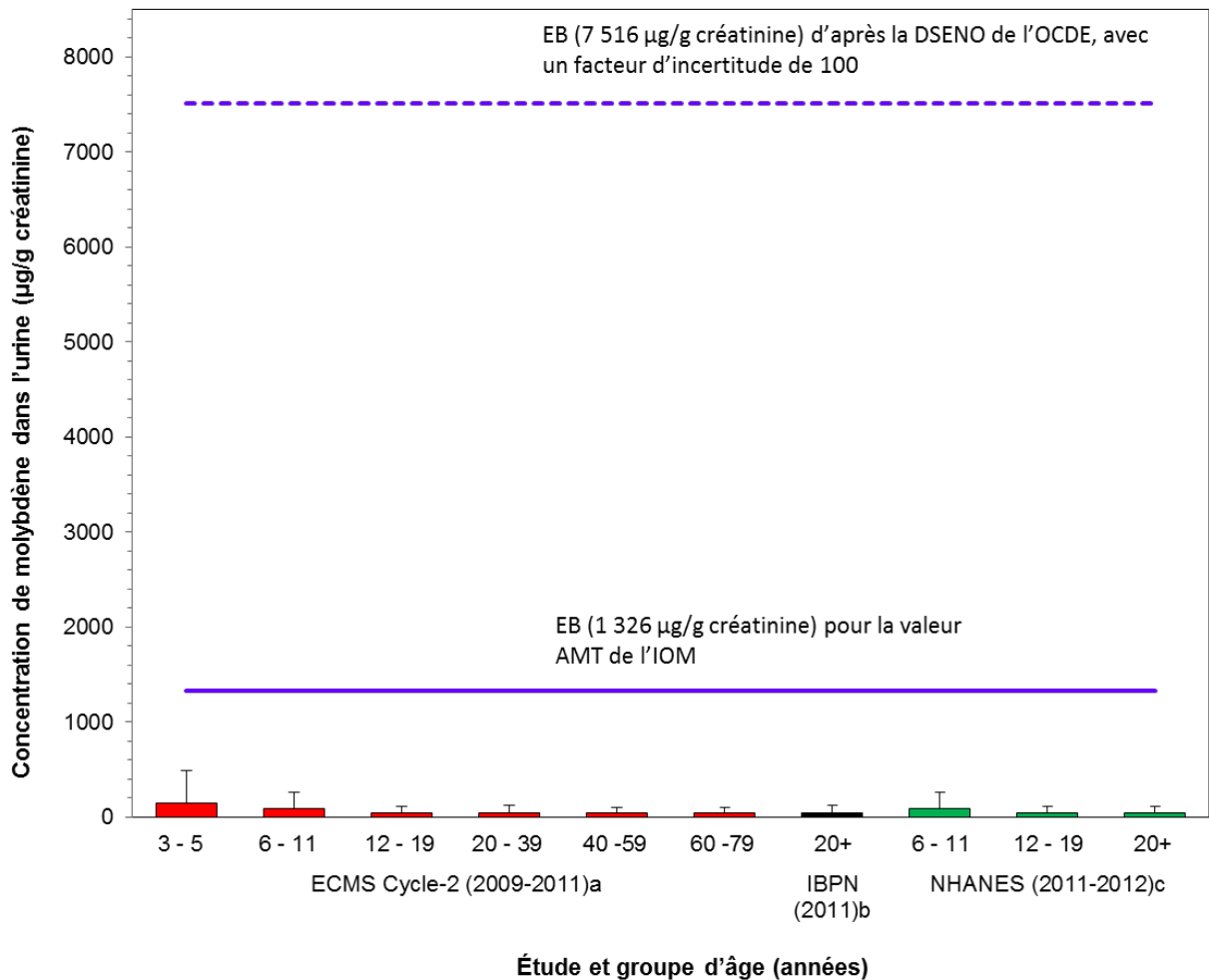


Figure 4-2. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) de molybdène dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) avec les valeurs EB de 1 326 $\mu\text{g/g}$ de créatinine et de 7 516 $\mu\text{g/g}$ de créatinine, d'après la valeur AMT de l'IOM (IOM, 2001) et la DSENO établie dans le rapport SIDS de l'OCDE (OECD, 2013), avec un facteur d'incertitude de 100, indiquées par une ligne pleine et une ligne tiretée, respectivement. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes et les femmes. ^aSanté Canada, 2013a; ^bAPN, 2013 et ^cCDC, 2015.

Incertitudes

L'ensemble de données sur les dangers pour le molybdène a été examiné par le Programme d'évaluation coopérative des produits chimiques de l'OCDE (COCAM). Le programme COCAM de l'OCDE (OECD, 2013) a conclu qu'« il existe des données préliminaires adéquates pour caractériser les dangers pour la santé humaine » associés à l'entité molybdène, et cette conclusion a été appuyée par les États

membres, dont le Canada. En outre, la valeur AMT de l'IOM (IOM, 2001) et la valeur PDD de l'OCDE (DSENO SIDS de l'OCDE – OECD, 2013) qui ont été utilisées pour la caractérisation du risque incorporent des facteurs tenant compte des incertitudes dans les données sur les dangers et l'exposition.

La concentration de molybdène total dans l'urine est un biomarqueur d'exposition convenant à l'analyse de la toxicité potentielle, car il existe une relation linéaire entre les concentrations absorbées et les taux d'excrétion dans l'urine, ainsi qu'une marge importante entre les EB urinaires pour les niveaux d'exposition suffisante au point de vue nutritionnel et les niveaux d'exposition toxique (Hays et coll., 2016). Il n'y avait pas de données permettant d'établir une relation entre les niveaux d'absorption et les concentrations dans le sang entier; le plasma a donc été utilisé comme matrice de substitution. Même si les concentrations de molybdène dans le plasma présentaient également une relation linéaire claire entre les niveaux d'apport et les concentrations plasmatiques dans une étude des doses chez des sujets humains, le degré de confiance à l'égard des concentrations de molybdène dans le sang entier et dans le plasma, utilisées comme biomarqueurs appropriés de l'exposition excédentaire du molybdène, est plus faible. En effet, les valeurs EB calculées pour le sang entier et le plasma dans le but de tenir compte de l'apport suffisant en nutriments et de l'exposition excédentaire démontrent qu'une concentration relativement constante dans le plasma est maintenue même pour une large plage de l'apport.. Cela est probablement dû à des mécanismes homéostatiques efficaces qui maintiennent des concentrations de molybdène suffisantes au point de vue nutritionnel dans le corps. On peut utiliser des concentrations de molybdène dans le sang entier comme biomarqueurs d'exposition. Cependant, l'urine est un meilleur biomarqueur.

Il existe aussi une incertitude au sujet de l'interprétation des concentrations de molybdène dans l'urine chez les nourrissons, car ceux-ci présentent une fraction d'excrétion urinaire plus faible que les adultes, comme l'a observé Sievers (2001). Étant donné que l'étude de Turnlund et Keyes a été réalisée chez des hommes en bonne santé, il subsiste une certaine incertitude quant à l'interprétation des concentrations de molybdène dans le sang ou l'urine associées à d'autres sous-populations comme les femmes enceintes. Bien qu'il existe peu de données toxicocinétiques pour les humains permettant de caractériser les différences cinétiques potentielles dans ces sous-populations, l'IOM (2001) a conclu que la pharmacocinétique du molybdène devrait être semblable parmi les humains.

5. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant de l'argent

5.1 Identité des substances

Les numéros CAS, les noms figurant sur la LIS et les noms communs des substances individuelles du groupe de substances contenant de l'argent sont présentés dans le tableau 5-1.

Tableau 5-1. Identités des substances

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun)	Formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
7440-22-4	Argent (argent)	Ag	107,87
7761-88-8	Nitrate d'argent (nitrate d'argent)	AgNO ₃	169,87
7783-90-6	Chlorure d'argent (chlorure d'argent)	AgCl	143,32
7785-23-1	Bromure d'argent (bromure d'argent)	AgBr	187,77
10294-26-5	Sulfate de diargent(1++) (sulfate d'argent)	Ag ₂ SO ₄	313,82
20667-12-3	Oxyde de diargent (oxyde d'argent)	Ag ₂ O	231,74
21548-73-2	Sulfure de diargent (sulfure d'argent)	Ag ₂ S	247,81

5.2 Sources et utilisations

L'argent est un élément présent à l'état naturel dans l'environnement au Canada. L'argent total a été mesuré dans les systèmes de distribution d'eau potable, la poussière domestique, l'air intérieur et extérieur, et le lait maternel (Arbuckle et coll., 2013; RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). Dans l'ensemble, les données canadiennes démontrent que les concentrations sont faibles dans l'air (air extérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,01 ng/m³ selon le RNSPA, plage de 0 à 0,86 ng/m³, n = 910; air intérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,04 ng/m³, 95^e centile de 0,42 ng/m³), l'eau potable (médiane de 0,05 µg/L, plage de 0,05 à 0,20 µg/L, n = 97) et la poussière (médiane de 1,84 µg/g, 95^e centile de 9,33 µg/g, n = 1 025) [RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016]. Il n'y a pas de données canadiennes sur les concentrations d'argent dans les aliments, ni de données sur l'apport alimentaire d'argent estimé pour les Canadiens. Cependant, en France, l'argent a été mesuré dans le cadre de la Deuxième étude de l'alimentation totale

française et ces données ont été utilisées pour l'estimation de l'apport alimentaire dans la population française (ANSES, 2011). Les apports alimentaires moyens estimés chez les adultes et les enfants en France étaient de 1,29 et 1,60 µg/kg p.c./j, respectivement (ANSES, 2011). En France, les principaux aliments contribuant à l'apport alimentaire étaient les mollusques et les crustacés chez les adultes, et le lait et l'eau chez les enfants. D'après les études réalisées au Canada, l'argent est également présent dans le lait maternel et constitue un contaminant et une source d'exposition pour les nourrissons. L'apport moyen et l'apport au 95^e centile de 0,024 µg/kg p.c./j et de 0,029 µg/kg p.c./j, respectivement, ont été calculés par Santé Canada d'après les concentrations mesurées dans le lait maternel chez 2 001 mères canadiennes entre 2008 et 2011 dans le cadre de l'étude MIREC principale (courriel envoyé en 2016 par le Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, non répertorié dans les références, Arbuckle et coll., 2013).

En 1990, l'ATSDR a déterminé que l'eau potable et les aliments étaient les principales sources d'exposition à l'argent pour le grand public. Cependant, depuis, il y a eu une utilisation accrue des nanoparticules d'argent dans divers produits en Amérique du Nord. Ce changement dans le profil global d'utilisation de l'argent a probablement eu un effet sur les principales sources d'exposition à l'argent, car les produits de consommation jouent un rôle grandissant comme sources d'exposition (Benn et coll., 2010).

L'argent est utilisé dans une grande gamme de produits au Canada, y compris les médicaments (BDPP [modifiée en 2015]), les produits de santé naturels (BDPSNH [modifiée en 2014]; BDIPSN [modifiée en 2015]), les cosmétiques (Santé Canada 2015, communication personnelle, courriels envoyés par la Direction de la Sécurité des produits de consommation, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 24 février 2016; non répertoriée dans les références), les pesticides (courriels envoyés par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 1^{er} mars 2016; non répertoriés dans les références), les jouets (CPCat, 2014), les produits de consommation (CPCat, 2014; Household Products Database, 1993-), les additifs alimentaires (CPCat, 2014; Santé Canada [modifiée en 2006]), les emballages d'aliments et comme additifs indirects dans les aliments (communication personnelle, courriels envoyés par la Direction des aliments, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 14 mars 2016; non répertoriée dans les références).

5.3 Évaluation de l'exposition

Pertinence du biomarqueur de l'exposition

L'argent a été détecté dans le sang, l'urine, les matières fécales, les cheveux et d'autres spécimens biologiques (ATSDR, 1990). Le sang et l'urine sont les principales matrices utilisées pour mesurer les concentrations d'argent dans les études de biosurveillance. L'argent est peu absorbé par le tractus gastro-intestinal lorsque l'exposition se fait par voie orale. Dans les études sur des animaux, des taux d'absorption d'environ 5 % et 10 % ont été rapportés chez le rat et le chien, respectivement (US EPA, 1980). La quantité absorbée par le tractus gastro-intestinal (GI) varie selon le temps de passage. Le temps de passage peut varier de 8 heures chez les souris et les rats à 24 heures chez les chiens, les singes et les humains (ATSDR, 1990). Lorsque l'argent est absorbé, sa rétention dans le corps est faible. Dans des conditions d'exposition environnementale, les taux de rétention de l'argent auquel des humains avaient été exposés se situaient entre 0 et 10 %, principalement dans le foie et la peau (WHO, 2003). La demi-vie biologique de l'argent emmagasiné dans le foie humain va de quelques jours à 50 jours (WHO, 2003). Le foie joue également un rôle important dans l'excrétion de l'argent : la majeure partie de l'argent absorbé passe d'abord par le foie, ce qui donne lieu à une excrétion biliaire et réduit ainsi la répartition systémique dans les tissus du corps (ATSDR, 1990; WHO, 2003). Chez les souris, les rats, les singes et les chiens, de 90 à 99 % de l'argent avait été excrété par les matières fécales dans les 2 à 4 jours suivant l'administration de la dose (ATSDR, 1990; WHO, 2003). Les données disponibles indiquent qu'une faible proportion de l'argent absorbé et retenu est excrétée dans l'urine (Jiménez-Lamana et coll., 2014). Par conséquent, l'urine n'est pas considérée comme un biomarqueur fiable de l'exposition à l'argent dans la présente évaluation. En outre, il n'y avait pas suffisamment de données sur l'argent excrété par les voies urinaires pour valider les prévisions du modèle PBPK de l'extraction urinaire associée à l'apport par voie orale (Aylward et coll., 2016). L'argent peut être mesuré dans le sang, et ce dernier est une matrice sensible pour la biosurveillance. Contrairement à l'urine, il existe une base de données robuste sur les concentrations dans le sang pour appuyer la validation des prévisions des modèles pour les concentrations d'argent dans le sang. Par conséquent, la concentration d'argent total dans le sang est considérée comme un biomarqueur fiable pour l'évaluation de l'exposition à l'argent, toutes sources confondues.

Données issues de la biosurveillance

Les concentrations sanguines d'argent total dans la population canadienne sont présentées dans le tableau 5-2 ci-dessous. Des données plus détaillées sur la population (p. ex., âge, sexe, grossesse) sont présentées à l'annexe A-3. La fréquence de détection de l'argent chez les Canadiens (de 3 à 79 ans) était de 54 % (Santé Canada, 2013a). Pour les enfants de moins de 3 ans, elle était d'environ 92 % (Liang, 2016). La fréquence de détection diminuait à 39 % pour les enfants de 3 à 5 ans, et s'établissait à environ 40 % pendant l'adolescence jusqu'à l'âge adulte, où l'argent était

détecté dans plus de 60 % des échantillons analysés (Santé Canada, 2013a). Tout comme la fréquence de détection, les concentrations d'argent dans le sang entier étaient les plus élevées chez les enfants de moins de 3 ans (voir le tableau 5-2 ci-dessous), puis elles diminuaient chez les enfants et les adolescents (de 3 à 19 ans), puis augmentaient de nouveau chez les adultes (20 ans et plus). Les concentrations d'argent dans le sang étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes, mais étaient statistiquement significatives uniquement au 95^e centile (Santé Canada, 2013a). Bien qu'elles ne soient pas statistiquement significatives, les concentrations d'argent dans le sang entier chez les femmes enceintes, mesurées dans l'ECMS, étaient plus faibles que chez les femmes non enceintes en âge de procréer (Santé Canada, 2013a; Walker et coll., 2016).

Tableau 5-2. Concentrations d'argent total dans le sang entier (µg/L) dans la population canadienne

Sondage / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 070	0,066 (< LD-0,088)	0,27 (0,22-0,31)
MIREC-CD Plus ^b Enfants	2013-2014	≤ 3	H+F	214	0,205	0,259

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes, < LD = inférieur à la limite de détection, où LD = 0,05 µg/L.

^a Santé Canada, 2013a

^b Liang, 2016

5.4 Calcul des équivalents de biosurveillance (EB)

L'ensemble de données sur les effets sur la santé associés à l'exposition à l'argent ionique, les valeurs guides d'exposition fondée sur le risque et les méthodes utilisées dans le calcul des EB sont résumés ci-dessous.

Les effets de l'argent sur la santé ont déjà été évalués par divers organismes internationaux (ATSDR, 1990; Australian Government, 2011; EFSA, 2016; IRIS, 1991; WHO, 2011b). Quelques examens récents ont porté principalement sur l'argent sous forme de nanoparticules. Cependant, les nanoparticules d'argent ont été considérées comme étant en dehors de la portée de la présente évaluation. En ce qui concerne la cancérogénicité, l'Office of Water de l'EPA a classé l'argent dans le groupe D, c'est-à-dire qu'il ne peut être classé comme cancérogène chez les humains (US EPA, 1993).

Les données limitées existantes indiquent que l'argent ionique n'est pas mutagène chez les bactéries, mais qu'il est génotoxique et clastogène dans les cellules des mammifères *in vitro* (Butler et coll., 2015). Aucune information n'est disponible sur le potentiel génotoxique de l'argent ionique *in vivo* (EFSA, 2016).

Dans une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération réalisée chez les rats par voie orale avec de l'acétate d'argent dans l'eau potable à des doses de 0, 0,4, 4 et 40 mg/kg p.c./j (équivalant à 0, 0,26, 2,6 et 26 mg Ag/kg p.c./j), les mâles pères ont été exposés pendant 10 semaines avant la copulation, et les mères, pendant 2 semaines avant la copulation. Les ratons F1 ont été sacrifiés au jour postnatal (JPN) 26. On a établi une DSENO de 0,26 mg Ag/kg p.c./j pour les effets sur le développement (d'après l'augmentation du nombre d'avortons, de morts de ratons et de diminution de la prise de poids corporel chez les ratons). La DSENO pour la fertilité était de 2,6 mg Ag/kg p.c./j (EFSA, 2016). Cependant, ces effets sur la santé n'ont pas été constatés dans une étude du NTP chez des rates gravides exposées à une dose plus élevée d'acétate d'argent dans leur régime alimentaire pendant la gestation seulement. Dans une étude de toxicité pour le développement prénatal, des rates accouplées à un moment précis ont reçu de l'acétate d'argent par gavage les jours de gestation (JG) 6 à 19 à raison de 0, 10, 30 et 100 mg/kg p.c./j (équivalant à 0, 6,5, 19,4 et 64,6 mg Ag/kg p.c./j). On a trouvé les DSENO suivantes : 6,5 mg Ag/kg p.c./j pour la réduction du poids corporel chez les mères, et $\geq 64,6$ mg Ag/kg p.c./j pour l'absence de toxicité pour le développement des fœtus (NTP, 2002).

L'exposition des mères à l'acétate d'argent a également induit des altérations immunologiques chez les ratons dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération, mentionnée ci-dessus. On a rapporté des changements dans les marqueurs phénotypiques des splénocytes au JPN 26 chez les ratons dont les mères avaient reçu des doses moyennes à élevées, et une réponse réduite de la concanavaline A chez les petits de mères ayant reçu de faibles doses (EFSA, 2016). Une DMENO correspondante à 0,26 mg Ag/kg p.c./j a été estimée par l'EFSA (2016) à partir de cette étude.

L'argyrie ou l'argyrose, caractérisée par une décoloration bleuâtre ou bleu-grisâtre de la peau et des membranes muqueuses, est le principal changement observable associé à l'exposition à long terme par ingestion ou par inhalation en milieu professionnel de doses élevées d'argent métallique ou de composés d'argent ionisables (EFSA, 2016). Cependant, l'argyrie n'est pas associée à des lésions pathologiques dans un organe cible particulier (EFSA, 2016).

Des symptômes similaires à ceux de l'argyrie ont été systématiquement observés chez les rats exposés à des doses élevées d'argent. Après une exposition à l'argent par l'eau potable pendant 218 jours à raison de 57 mg Ag/kg p.c./j sous forme de nitrate d'argent, ou à raison de 68 mg Ag/kg p.c./j sous forme de chlorure d'argent, les rats présentaient une pigmentation des yeux légèrement grisâtre, qui s'est ultérieurement intensifiée (Olcott, 1950). La pigmentation accrue de différents organes, dont les yeux, a

également été observée chez des rats ayant ingéré pendant toute leur vie du nitrate d'argent à raison de 32 mg Ag/kg p.c./j (Olcott, 1947).

L'argyrie est observée dans le domaine thérapeutique depuis le milieu du 19^e siècle. Gaul et Staud (1935) ont décrit 70 cas d'argyrie chez des patients ayant suivi une thérapie chronique dans laquelle des doses d'arsphénamine d'argent leur avaient été administrées par voie intraveineuse pendant 2 à 9,75 ans. La dose intraveineuse la plus faible ayant été associée à l'argyrie dans cette étude était de 1 g (dose totale) chez un patient. En utilisant un facteur de rétention orale de 0,04, un poids corporel chez un adulte de 70 kg et une durée de vie de 25 500 jours (pour 70 ans), l'IRIS (1991) a calculé qu'une dose orale de 0,014 mg Ag/kg p.c./j représentait la DMENO. En appliquant un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte des effets minimaux sans pathologie associée dans une sous-population humaine qui présentait une tendance accrue au développement de l'argyrie, l'EPA des É.-U. (IRIS, 1991) a calculé une DRf de 0,005 mg Ag/kg p.c./j pour la protection contre l'argyrie. Cette DRf est compatible avec la concentration d'argent dans l'eau potable fondée sur les effets sur la santé de 0,1 mg Ag/L (dose calculée de 0,005 mg Ag/kg p.c./j), d'après le gouvernement australien (Australian Government, 2011). Ce résultat reposait sur une dose orale quotidienne de 0,4 mg Ag/j qui a été convertie à partir d'une dose sans effet de 10 g pour une exposition humaine à vie (Hill et Pillsbury, 1939). De même, l'OMS (WHO, 2011b) a calculé une dose orale sans effet nocif pour l'argyrie chez l'humain exposé pendant la vie entière à 10 g d'argent, d'après des rapports de cas humains. La dose de référence de 0,005 mg Ag/kg p.c./j, calculée par l'EPA des É.-U. (IRIS, 1991), a été sélectionnée comme valeur de base pour la caractérisation du risque pour la santé humaine, aux fins de la présente évaluation. Cette dose de référence est comparable à celle qui a été calculée par le gouvernement australien (2011) dans son évaluation sur l'eau potable. Même si le critère d'effet pour l'argyrie pourrait ne pas être considéré comme nocif, on estime que l'utilisation de la dose de référence calculée dans l'analyse d'IRIS (1991) assure une protection pour les autres effets sur la santé constatés dans la base de données toxicologiques.

Les précisions sur les méthodes utilisées pour le calcul des valeurs EB pour le sang entier sont expliqués dans Aylward et coll. (2016).

Un modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) a été utilisé pour estimer les valeurs EB à partir de la DRf de l'EPA des É.-U. de 0,005 mg Ag/kg p.c./j, laquelle reposait sur une étude d'administration intraveineuse chez des humains (Bachler et coll., 2013; IRIS, 1991). Pour estimer la valeur EB_{PDD}, le modèle PBPK a été utilisé pour simuler l'administration intraveineuse quotidienne d'argent ionique à la dose du point de départ PDD (c.-à-d. 0,014 µg/kg p.c./j). La valeur EB_{PDD} à l'état d'équilibre ainsi obtenue a ensuite été divisée par un facteur d'incertitude intraspécifique de 3, établi pour la DRf calculée par l'EPA des É.-U., afin d'obtenir la valeur EB associée à cette DRf. La valeur EB résultante pour le sang entier et l'argent ionique associé à la DRf de l'EPA des É.-U. était de 0,4 µg/L.

5.5 Résultats de la méthode d'évaluation

La figure 5-1 présente les valeurs d'exposition pour la biosurveillance et les valeurs des dangers pour l'argent utilisées pour la détermination du risque. L'exposition de la population canadienne à l'argent total, d'après les concentrations d'argent total dans le sang entier, est inférieure à l'équivalent pour le sang entier (0,4 µg/L) donné par la DRf de l'EPA des É.-U., qui est de 0,005 mg/kg p.c./j pour l'argent ionique (IRIS, 1991). La DRf de 5 µg Ag/kg p.c./j est fondée sur une DMENO de 0,014 mg Ag/kg p.c./j, avec un facteur d'incertitude de 3 pour tenir compte des sous-populations sensibles et assurer leur protection contre l'argyrie. Compte tenu des renseignements présentés ici, les substances contenant de l'argent dans la présente évaluation sont peu préoccupantes pour la santé du grand public au Canada aux niveaux d'exposition actuels.

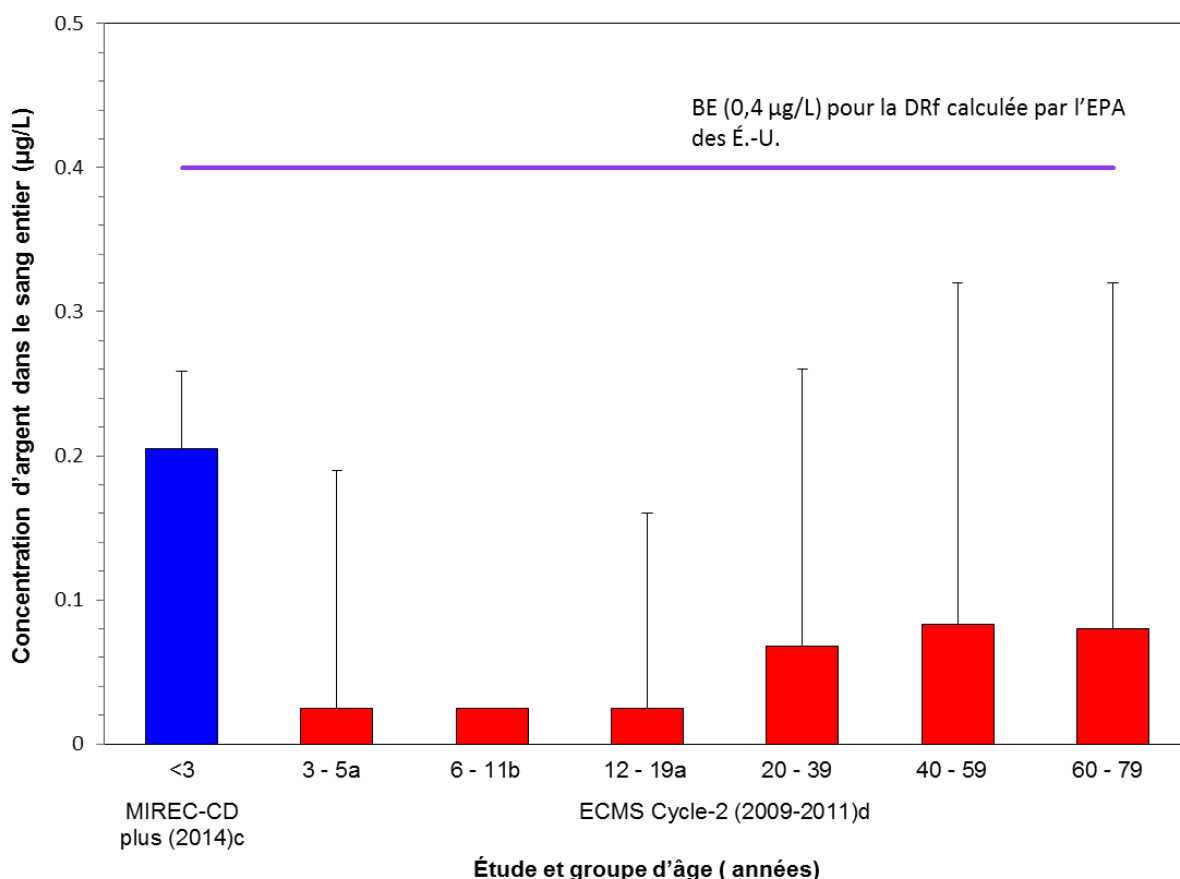


Figure 5-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) d'argent dans le sang entier (µg/L) avec l'équivalent de biosurveillance de 0,4 µg/L pour la DRf établie par l'EPA des É.-U. (IRIS, 1991), indiqué par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les

femmes (F). ^a La médiane était inférieure à la limite de détection et la valeur indiquée sur le graphique représente la moitié de la LD de 0,05 µg/L. ^b La valeur médiane était inférieure à la limite de détection et la valeur indiquée sur le graphique représente la moitié de la LD de 0,05 µg/L, et la valeur du 95^e centile n'était pas assez fiable pour être publiée. ^c Liang, 2016 ^d Santé Canada, 2013a.

5.6 Incertitudes

L'ensemble de données sur les dangers associés à l'argent est robuste, et il a été examiné par divers organismes nationaux et internationaux. Les valeurs guides déterminées par les autorités internationales pour la protection contre l'argyrie, qui est la principale manifestation d'une exposition chronique à l'argent, étaient dans l'ensemble fondées sur des cas humains. Les valeurs guides calculées ou les doses sans effet estimées pour une exposition à l'argent à vie concordent entre les différents organismes. La DRf établie par l'EPA des É.-U. (IRIS, 1991), qui a été utilisée pour la caractérisation du risque, comportait des facteurs tenant compte des incertitudes dans les bases de données sur les dangers et l'exposition. Le degré de confiance dans la dose de référence a été renforcé par une caractérisation du risque similaire pour l'eau potable réalisée par le gouvernement australien (Australian Government, 2011).

Le modèle PBPK à compartiments multiples a été utilisé pour la présente évaluation, et il était basé sur des ensembles de données obtenus chez les animaux et les humains, et validés par rapport aux autres études disponibles. Le modèle PBPK a généralement bien prédit les concentrations dans le sang des travailleurs exposés à l'argent en milieu professionnel. Cependant, il subsiste des incertitudes au sujet de la fraction présumée d'absorption orale, car on ne disposait pas de données sur l'absorption chez les humains. Le modèle PBPK disponible est structuré uniquement pour la physiologie de l'adulte. Par conséquent, les prédictions pour des sous-populations particulières, comme les enfants ou les femmes enceintes, présentent une plus grande incertitude que les adultes dans la population générale.

6. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant du thallium

6.1 Identité des substances

Les numéros CAS, les noms figurant sur la LIS et les noms communs des substances individuelles du groupe de substances contenant du thallium sont présentés dans le tableau 6-1.

Tableau 6-1. Identités des substances

N° CAS	Nom sur la LIS (nom commun)	Formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
563-68-8	Acétate de thallium (acétate de thallium (I))	C ₂ H ₃ O ₂ Tl	266,00
7791-12-0	Chlorure de thallium (chlorure de thallium)	TlCl	239,83

6.2 Sources et utilisations

Le thallium est un élément présent à l'état naturel dans l'environnement au Canada. Le thallium total a été mesuré dans les systèmes de distribution d'eau potable, la poussière domestique, l'air intérieur et extérieur, l'Étude canadienne sur l'alimentation totale de Santé Canada et le lait maternel dans le cadre de plusieurs initiatives de recherche menées par Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada (Arbuckle et coll., 2013; Santé Canada, 2003; RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). Dans l'ensemble, les concentrations de thallium au Canada sont faibles dans l'eau potable (médiane de 0,025 µg/L, plage de 0,025 à 0,050 µg/L, n = 97), la poussière (médiane de 0,10 µg/g, 95^e centile de 0,20 µg/g, n = 1 025) et les échantillons d'air (air extérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,01 ng/m³ selon le RNSPA, plage de 0 à 0,10 ng/m³, n = 910; air intérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,004 ng/m³, 95^e centile de 0,021 ng/m³) [RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016]. La nourriture est la principale source d'exposition au thallium des Canadiens et l'apport alimentaire moyen pour tous les groupes d'âge est de 0,029 µg/kg p.c./j. C'est chez les tout-petits et les enfants d'âge préscolaire (1 à 4 ans) que l'apport par le régime alimentaire est la plus élevée, à 0,088 µg/kg p.c./j (sur une base de poids corporel), tandis que les apports alimentaires de thallium diminuent avec l'âge. Le thallium est également présent dans le lait maternel sous forme de contaminant et est une source d'exposition pour les nourrissons. L'apport moyen et l'apport au 95^e centile de 0,0089 µg/kg p.c./j et de 0,011 µg/kg p.c./j, respectivement, ont été calculés d'après les concentrations mesurées dans le lait maternel chez 2 001 mères canadiennes entre 2008 et 2011 dans le cadre de l'étude MIREC principale (courriel envoyé en 2016 par le Bureau d'innocuité des produits chimiques, Direction des aliments, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, non répertorié dans les références, Arbuckle et coll., 2013).

Le thallium est présent dans certains produits au Canada, y compris les produits pharmaceutiques (BDPP [modifiée en 2015]), les produits de santé naturels (BDPSNH [modifiée en 2014]; BDIPSN [modifiée en 2015]), les produits de consommation (CPCat, 2014) et les emballages d'aliments (communication personnelle, courriels envoyés par la Direction des aliments, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque

des substances existantes, Santé Canada, le 14 mars 2016; non répertoriée dans les références).

6.3 Évaluation de l'exposition

Pertinence du biomarqueur de l'exposition

Le thallium a été mesuré dans le sang, l'urine et les cheveux à diverses fins, notamment la surveillance de l'exposition professionnelle (GFEA, 2011). Le thallium administré par la voie orale est fortement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Selon des études réalisées chez le rat, l'absorption serait de 100 % (ATSDR, 1992). Le thallium absorbé par n'importe quelle voie (orale, cutanée, inhalation) se répartira rapidement par le sang et sera absorbé rapidement par les cellules et les tissus. Par conséquent, le thallium absorbé passe peu de temps dans le sang, et c'est pourquoi les concentrations de thallium dans le sang pourraient ne pas être de bons indicateurs de l'exposition à court ou à long terme. Les concentrations les plus élevées de thallium après l'exposition ont été trouvées dans les intestins, le foie, les reins, le cœur, le cerveau et les muscles (ATSDR, 1992; Galvan-Arzate et Santamaria, 1998; Rodriguez-Mercano et coll., 2013, GFEA, 2011). D'après les données issues d'études sur des animaux, les concentrations de thallium dans le cerveau augmentent au fil du temps, tandis que dans les autres organes elles atteignent un état d'équilibre (Galvan-Arzate et Santamaria, 1998). On a observé que le thallium, sous forme de sulfate de thallium, traverse le placenta et se répartit dans le fœtus dans les 15 minutes suivant une injection intrapéritonéale (ATSDR, 1992). Le thallium est évacué surtout par l'urine et, dans une moindre mesure, par les matières fécales. L'excrétion rénale semble être beaucoup plus importante chez les humains que chez les animaux. D'après des études réalisées chez des humains, la majeure partie des doses de thallium (~ 70 %) est récupérée dans l'urine (IPCS, 1996). L'exposition à l'état d'équilibre de l'urine est attendue, car la population générale est exposée au thallium chaque jour par l'ingestion d'aliments. La demi-vie biologique du thallium dans le corps humain est comprise entre 1 et 30 jours, selon la dose (Galvan-Arzate et Santamaria, 1998; Barclay et coll., 1953). La concentration de thallium total dans l'urine constitue, estime-t-on, un biomarqueur d'exposition fiable, parce que le thallium est rapidement et bien absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, que l'excrétion se fait principalement par les reins avec une demi-vie comprise entre 1 et 30 jours, et qu'on ne prévoit pas de dysfonction rénale aux niveaux d'exposition dans l'environnement (Galvan-Arzate, 1998).

Données issues de la biosurveillance

Les concentrations de thallium dans l'urine (ajustées en fonction de la créatinine) dans la population canadienne sont présentées dans le tableau 6-2 ci-dessous. Des données plus détaillées au sujet de l'âge, du sexe et des tendances temporelles sont présentées à l'annexe A-4. Le thallium a été détecté chez 99 % des Canadiens dans le cadre de l'ECMS. Les concentrations de thallium dans l'urine sont relativement stables dans la

population canadienne. Les femmes présentent des concentrations légèrement plus élevées que les hommes, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (Santé Canada, 2013a). Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative pour ce qui est du thallium entre les différents groupes d'âge, y compris les enfants. Cependant, on constate une légère diminution, non significative, des concentrations de thallium dans l'urine chez les personnes plus âgées, selon l'ECMS (personnes de 60 à 79 ans) [Santé Canada, 2013a].

Les concentrations de thallium dans l'urine ont également été mesurées dans l'enquête NHANES III et six cycles consécutifs de l'enquête NHANES du CDC, jusqu'en 2012. Les concentrations dans l'urine ont grandement diminué depuis les premières données acquises (1988-1994) et le début des enquêtes continues NHANES en 1999 (Paschal et coll., 1998; CDC, 2015). On a constaté une légère diminution des concentrations de thallium entre 1999 et 2006, année à partir de laquelle les concentrations se sont stabilisées dans la population américaine (CDC, 2015). Les tendances relatives à l'âge et au sexe observées chez les Américains sont comparables à celles observées chez les Canadiens, c'est-à-dire que les concentrations de thallium dans l'urine (ajustées en fonction de la créatinine) étaient similaires d'un groupe d'âge à l'autre et légèrement plus élevées chez les femmes que chez les hommes (CDC, 2015). Les concentrations de thallium sont légèrement plus élevées chez les Canadiens que chez les Américains.

Tableau 6-2. Concentrations de thallium total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 291	0,21 (0,20-0,23)	0,55 (0,49-0,61)
NHANES ^b Population américaine	2011-2012	6+	H+F	2 502	0,167 (0,156-0,178)	0,425 (0,369-0,497)

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes

^a Santé Canada, 2013a

^b CDC, 2015

6.4 Valeur de biosurveillance humaine (HBM-I)

L'ensemble de données sur les effets sur la santé associés à l'exposition au thallium, les valeurs guides d'exposition fondée sur le risque et la valeur HBM-I établie par l'Agence fédérale allemande de l'environnement sont résumés ci-dessous.

Les effets sur la santé causés par le thallium ont été examinés par divers organismes internationaux (ATSDR, 1992; IPCS, 1996; UBA, 2011; IRIS, 2009).

Chez l'humain, la combinaison de divers troubles comme la gastro-entérite, la polyneuropathie (syndrome de brûlure des pieds) et l'alopécie est considérée comme les symptômes classiques d'une exposition aiguë au thallium. Cependant, les études sur des animaux ont montré que l'alopécie peut être considérée comme un effet critique suite à une exposition subchronique (sur plusieurs mois) [UBA 2011]. L'EPA des É.-U. n'a pas établi de DRf finale pour le thallium en raison de la piètre qualité de la base de données globale. Elle a plutôt établi une DRf « candidate » basée sur une étude de 90 jours sur la toxicité par voie orale chez le rat pour le sulfate de thallium (I), examinée par le MRI (1988), et dans laquelle on avait déterminé que l'alopécie était l'effet critique (IRIS, 2009). Lorsque les rats ont reçu du sulfate de thallium (I) par gavage à des doses de 0, 0,008, 0,04 ou 0,20 mg TI/kg p.c./j pendant 90 jours, on a constaté une atrophie des follicules pileux chez les rates à la dose maximale. La dose moyenne de 0,04 mg TI/kg p.c./j (constituant la DSENO) et la valeur BMDL₁₀ de 0,01 mg TI/kg p.c./j pour les cas d'alopécie chez les rates ont été choisies comme valeurs PDD pour le calcul de la DRf. En appliquant un facteur d'incertitude total de 3 000 (10 pour l'extrapolation interspécifique, 10 pour l'extrapolation intraspécifique, 3 pour l'extrapolation d'une étude subchronique à une étude chronique, et 10 pour tenir compte des lacunes dans la base de données), l'EPA des É.-U. (IRIS, 2009) a obtenu des DRf pour le thallium de 1×10^{-5} mg/kg p.c./j pour l'atrophie des follicules pileux et de 3×10^{-6} mg/kg p.c./j pour l'alopécie. Cependant, l'EPA des É.-U. (IRIS, 2009) a indiqué que le degré de confiance à l'égard des données présentées et des conclusions tirées de cette étude subchronique est faible. Les limites relevées comprennent la sélection des doses, qui étaient probablement trop faibles, ainsi que les incohérences dans l'interprétation et la présentation des données au sujet des cas d'alopécie. De plus, l'auteur de l'étude a conclu que l'alopécie chez les rates n'avait pas d'importance biologique. L'alopécie observée chez les rats mâles ne présentait pas d'augmentation associée à la dose. À titre de comparaison, l'exposition la plus faible associée à la toxicité aiguë causée par le thallium chez les humains est d'environ 4 mg/kg (IRIS, 2009), une dose 20 fois supérieure à la DMENO présentée par l'étude du MRI (1988), et les doses d'exposition considérées comme mortelles pour les humains étaient aussi faibles que 6 mg/kg (IPCS, 1996), ce qui est une dose 30 fois supérieure à la DMENO établie par l'étude du MRI (1988).

Les effets neurologiques du thallium ont été présentés dans des études de toxicité chez des animaux et dans des études réalisées chez des humains. Les symptômes associés à une exposition chronique à des doses relativement élevées de thallium chez les humains comprenaient des troubles du sommeil, la fatigue, la faiblesse, la nervosité, des maux de tête, d'autres altérations psychiatriques, ainsi que des problèmes neurologiques et musculaires (Kazantzis, 2007; IRIS, 2009).

Deux études épidémiologiques réalisées en Allemagne ont porté sur la toxicité du thallium dans la population générale et chez les travailleurs exposés au thallium à des doses plus élevées que l'exposition de fond. Dans l'étude épidémiologique réalisée par Brockhaus et coll. (1981), on a examiné un groupe de la population générale (n = 1 200), qui vivait à proximité d'une cimenterie qui émettait du thallium, à Lengerich

(Allemagne). Dans cette étude, les échantillons de sol ont montré que la charge de thallium diminuait à mesure que l'on s'éloignait de l'usine, et également en fonction de la direction du vent. On a étudié la population environnante afin de trouver des signes d'exposition élevée et des symptômes associés à une surcharge de thallium. Les échantillons d'urine ont permis de constater que les habitants à proximité de la cimenterie présentaient un taux d'excrétion rénale accru, dans une plage allant de moins de 0,1 à 76,5 µg/L, pour une moyenne de 5,2 µg/L. On a déterminé que l'augmentation de l'exposition était due principalement à la consommation de fruits et légumes cultivés localement, qui étaient contaminés par la poussière contenant du thallium. En tout, plus de 80 % des sujets exposés présentaient des concentrations de thallium dans l'urine supérieures à 1 µg/L, ce qui est considéré comme la limite normale supérieure d'exposition. Deux échantillons témoins séparés, non exposés, prélevés dans des zones rurales et urbaines ont présenté une concentration moyenne dans l'urine de 0,4 et 0,3 µg/L, respectivement. On n'a trouvé aucune corrélation entre les concentrations de thallium dans l'urine et les symptômes comme la perte de cheveux ou encore les troubles cutanés ou gastro-intestinaux, lesquels sont habituellement associés à une surcharge de thallium. Contrairement aux attentes générales, on a constaté une corrélation négative entre le thallium et la perte de cheveux. Cependant, on a observé une association positive entre les concentrations de thallium et les symptômes généraux relevés, comme l'insomnie, la fatigue, la faiblesse, la nervosité, les maux de tête, les troubles psychologiques, ainsi que les symptômes neurologiques et musculaires (Brockhaus et coll., 1981).

Dans une autre étude menée chez des travailleurs exposés au thallium, 128 hommes qui avaient travaillé dans une cimenterie en Moyenne-Franconie et en Basse-Franconie (Allemagne) ont fourni des échantillons d'urine qui ont été examinés. Les concentrations de thallium dans l'urine se situaient entre < 0,3 et 6,3 µg/g de créatinine, et aucun effet nocif sur la santé attribuable au thallium n'a été observé chez ces hommes (Schaller et coll., 1980). D'après les résultats de cette étude, la GFEA (2011) a conclu que « les premiers effets négatifs sont associés à une augmentation de 15 fois le taux normal d'excrétion rénale ».

En se basant sur la conclusion des deux études épidémiologiques ci-dessus, le groupe d'experts de l'OMS-IPCS a indiqué, dans le Critère d'hygiène de l'environnement n° 182 pour le thallium, ce qui suit : « les taux d'excrétion rénale du thallium inférieurs à 5 µg/L d'urine n'ont pas d'effets nocifs sur la santé », tandis que la pertinence pour la santé des taux de 5 et 500 µg/L d'urine demeure incertaine. Les concentrations de thallium dans l'urine > 500 µg/L sont associées à des signes cliniques d'intoxication (IPCS, 1996).

L'Agence fédérale allemande de l'environnement a calculé une valeur de biosurveillance humaine de niveau 1 (HBM-I) pour le thallium, et ce calcul est décrit en détail dans GFEA (2011). La valeur HBM-I décrit la concentration dans une matrice corporelle d'une substance en deçà de laquelle, selon l'analyse actuelle de la Commission, aucun effet nocif sur la santé n'est prévu (Angerer et coll., 2011). La

valeur HBM-I pour le thallium est fondée sur les deux mêmes études indépendantes (Brockhaus et coll., 1981; Schaller et coll., 1980) qui ont également constitué le fondement de la conclusion de l’OMS-IPCS. La GFEA (2011) a calculé la valeur HBM-I directement en termes de concentrations dans l’urine associées à l’absence d’effets nocifs observés sur la santé dans les deux populations étudiées ci-dessus. Compte tenu de la conclusion du groupe d’experts de l’OMS-IPCS, la Commission HBM a calculé une valeur HBM-I pour le thallium dans l’urine de 5 µg/L (6,4 µg/g de créatinine; la correction pour la créatinine est basée sur les critères présentés dans Hays et coll., 2010), valeur sous laquelle on ne prévoit pas d’effets nocifs sur la santé associés à l’exposition au thallium dans la population générale.

6.5 Résultats de la méthode d’évaluation

La figure 6-1 présente les principales valeurs d’exposition obtenues par biosurveillance et les valeurs des dangers associés au thallium utilisées pour la détermination du risque.

L’exposition au thallium total dans la population canadienne, d’après les concentrations de thallium total dans l’urine, ajustées en fonction de la créatinine, est inférieure à la valeur guide d’exposition HBM-I de 5 µg/L (GFEA, 2011), qui équivaut à 6,4 µg/g de créatinine, après ajustement selon une concentration constante de créatinine. On constate également que l’exposition de la population canadienne est inférieure à la DRf établie par l’EPA des É.-U. (IRIS, 2009), même si cette valeur n’a pas été choisie pour la caractérisation du risque dans le présent document. La valeur HBM-I décrit la concentration en deçà de laquelle il ne devrait pas y avoir d’effets nocifs sur la santé, comme la perte de cheveux, les troubles du tractus gastro-intestinal, les effets cutanés et les effets neurologiques. Compte tenu des renseignements présentés ici, les substances contenant du thallium dans la présente évaluation sont peu préoccupantes pour la santé du grand public au Canada aux niveaux d’exposition actuels.

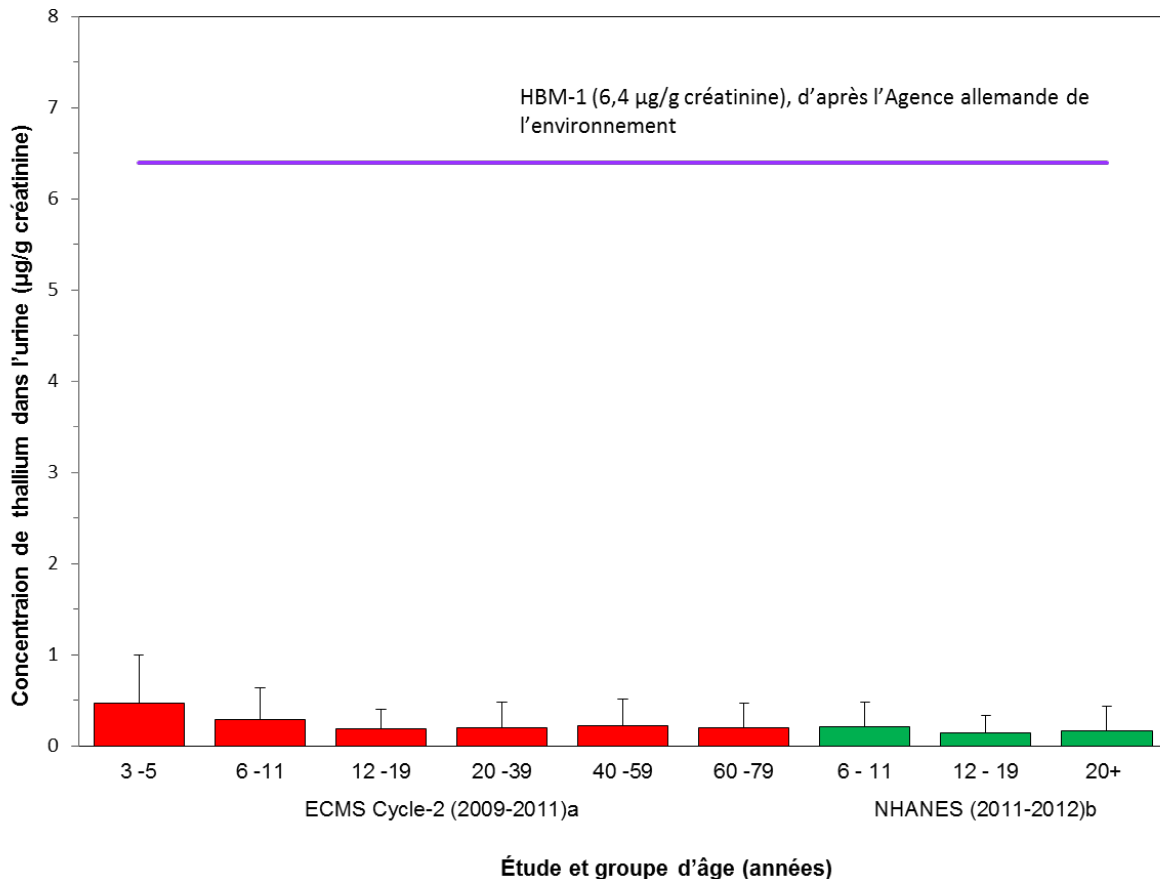


Figure 6-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) de thallium dans l'urine (µg/g de créatinine) avec la valeur HBM-I de 5 µg/L dans l'urine (Agence fédérale allemande de l'environnement, GFEA, 2011), unités converties à 6,4 µg/g de créatinine, indiquée par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les femmes (F). ^aSanté Canada, 2013a; ^bCDC, 2015

6.6 Incertitudes

Il n'y a pas de données de biosurveillance pour les enfants de moins de 3 ans, et le plus grand apport alimentaire est observé chez les enfants de 1 à 4 ans (sur une base de poids corporel). Bien que les apports alimentaires estimés diminuent avec l'âge, il ne semble pas y avoir de tendance associée à l'âge pour ce qui est des concentrations de thallium dans l'urine, ajustées en fonction de la créatinine. Cependant, les données sur les enfants ont été étudiées par le groupe d'experts de l'OMS-IPCS. Selon l'OMS-IPCS (1996), « il n'existe pas de données valables permettant de penser que les nourrissons ou les femmes enceintes sont plus sensibles aux effets du thallium que la population générale. »

Concernant le danger, l'ensemble de données pour le thallium est relativement robuste et a été examiné par plusieurs autorités internationales. Il subsiste des incertitudes au sujet de l'évaluation des effets du thallium sur la santé, car le nombre limité d'études de la génotoxicité des composés contenant du thallium présente des preuves contradictoires quant au potentiel de génotoxicité, et les preuves de cancérogénicité du thallium sont insuffisantes pour que cet élément puisse être classé. La seule valeur guide obtenue par l'IRIS (2009) pour l'alopecie est fondée sur une étude chez les animaux avec exposition subchronique, mais le degré de confiance à l'égard des données présentées et des conclusions qui en découlent est faible. Cependant, comme la DRf de l'EPA des É.-U. est de plusieurs ordres de grandeur inférieure aux concentrations produisant d'autres effets sur la santé constatés dans la base de données sur les animaux, on peut utiliser avec confiance la DRf pour la présente évaluation des risques.

La valeur HBM-I est basée sur des études épidémiologiques réalisées à proximité de sources industrielles, et sur des études d'exposition en milieu professionnel. Même si on ne peut exclure divers facteurs confondants potentiels comme le tabagisme sur l'état de santé, les expositions décrites dans le rapport sont fiables, car il s'agit de concentrations mesurées dans l'urine. Les études en milieu professionnel présentent des limitations pour l'établissement des relations dose-réponse et la caractérisation de l'exposition, car les personnes exposées peuvent l'être à plusieurs substances et à des concentrations plus élevées que les personnes qui ne sont pas en milieu professionnel. Cependant, dans les études utilisées pour la présente évaluation, on a mesuré directement l'excrétion du thallium dans l'urine, et on peut donc se fier aux mesures de l'exposition. Même si les organismes internationaux estiment que l'urine constitue un biomarqueur d'exposition approprié, le mécanisme de toxicité rénale associée à des doses élevées de thallium est moins bien compris, ce qui ajoute un certain degré d'incertitude quant à la pertinence de ce biomarqueur à des doses d'exposition élevées (c.-à-d. le thallium dans l'urine).

7. Application de la méthode d'évaluation de la biosurveillance 2 : substances contenant de l'étain inorganique

7.1 Identité des substances

Les numéros CAS, les noms figurant sur la LIS et les noms communs des substances individuelles du groupe de substances contenant de l'étain sont présentés dans le tableau 7-1. Cette section porte sur les composés inorganiques contenant de l'étain (désignés par le collectif « étain inorganique »), car on n'a trouvé aucune substance organique contenant de l'étain (organoétains) qui répondait aux critères de catégorisation ou qui avait été jugé prioritaire en vue d'une évaluation ultérieure en vertu de la LCPE (voir le tableau 7-1 ci-dessous). Les composés organiques de l'étain (organoétains) sont plus toxiques que les composés inorganiques de l'étain.

Tableau 7-1. Identités des substances

N° CAS	Nom dans la LIS (nom commun)	Formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
1345-24-0	Pourpre de stannate d'or (stannate or)	Non précisé	Sans objet
7440-31-5	Étain (étain)	Sn	118,71

7.2 Sources et utilisations

L'étain est un élément présent à l'état naturel dans l'environnement au Canada. L'étain total a été mesuré dans les systèmes de distribution d'eau potable, la poussière domestique, et l'air intérieur et extérieur dans le cadre de plusieurs initiatives de recherche menées par Environnement et Changement climatique Canada (RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). Dans l'ensemble, au Canada, les concentrations d'étain sont faibles dans l'eau potable (médiane de 0,50 µg/L, plage de 0,50 à 2,00 µg/L, n = 96), la poussière (médiane de 20 µg/g, 95^e centile de 75,7 µg/g, n = 1 025) et les échantillons d'air (air extérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,10 ng/m³, selon le RNSPA, plage de 0,01 à 2,09 ng/m³, n = 910; air intérieur, médiane pour les PM_{2,5} de 0,58 ng/m³, 95^e centile de 3,52 ng/m³) (RNSPA, 2011; Rasmussen et coll., 2016; Tugulea et coll., 2016). La principale source d'exposition à l'étain est l'apport alimentaire, lequel dépend grandement du type et de la quantité de boissons et d'aliments en conserve qui sont consommés (ATSDR, 2005; WHO, 2005). Il n'y a pas actuellement de mesures canadiennes des concentrations d'étain inorganique dans les aliments ou le lait maternel. En 2006, le JECFA a estimé que l'apport alimentaire est compris entre < 16 jusqu'à 233 µg/kg p.c./j, d'après les données sur les concentrations d'étain obtenues au cours des années 1990 (JECFA, 2006, sur la base d'un poids corporel de 60 kg). Plus récemment, l'apport alimentaire moyen et l'apport au 97,5^e centile pour l'étain ont été estimés à 15 et 61 µg/kg p.c./j respectivement en Irlande (Food Safety Authority of Ireland, 2011, sur la base d'un poids corporel de 60 kg). L'apport moyen et l'apport au 95^e centile en France ont été estimés à 3,9 et 17,0 µg/kg p.c./j chez les adultes et à 7,3 et 31,9 µg/kg p.c./j chez les enfants (ANSES, 2011). Les compotes, les fruits cuits et les fruits étaient les principaux facteurs contribuant à l'apport alimentaire en France.

L'étain est également présent dans une gamme de produits au Canada, y compris les médicaments (BDPP [modifiée en 2015]), les produits de santé naturels (BDPSNH [modifiée en 2014]; BDIPSN [modifiée en 2015]), les cosmétiques (communication personnelle, courriels envoyés par la Direction de la sécurité des produits de consommation, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 24 février 2016; non répertoriée dans les références), comme produit de formulation ou ingrédient actif dans les pesticides (communication personnelle, courriels envoyés par l'Agence de réglementation de la lutte

antiparasitaire, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 29 février 2016; non répertoriée dans les références), les jouets (CPCat, 2014), les produits de consommation (CPCat, 2014; Household Products Database, 1993-), les emballages d'aliments et comme additifs indirects dans les aliments (communication personnelle, courriels envoyés par la Direction des aliments, Santé Canada, au Bureau d'évaluation du risque des substances existantes, Santé Canada, le 14 mars 2016; non répertoriés dans les références). Santé Canada a établi la concentration maximale d'étain sous forme de contaminant et de substance altérante dans les aliments en conserve est de 250 mg/kg (ppm) [Santé Canada 2016].

7.3 Évaluation de l'exposition

Pertinence du biomarqueur de l'exposition

L'étain n'est pas un élément essentiel pour la santé humaine. En règle générale, l'absorption de l'étain inorganique par le tractus gastro-intestinal est faible chez les humains et les animaux de laboratoire. La plupart des études ont rapporté une absorption inférieure à 5 % de l'étain inorganique bien que certaines aient fait état d'une absorption atteignant un niveau aussi élevé que 20 % (WHO, 2004). Les données disponibles pour les humains portent à croire que l'absorption d'étain inorganique par le tractus gastro-intestinal diminue avec l'augmentation de l'apport (ATSDR, 2005). L'absorption par le tractus gastro-intestinal est également tributaire de l'état d'oxydation : l'étain (II) présente une absorption plus grande que l'étain (IV) (2,8 % et 0,6 %, respectivement) (WHO, 2004). L'étain inorganique est réparti principalement dans les os, mais également dans les poumons, le foie, les reins, la rate, les ganglions lymphatiques, la langue et la peau. Chez les mammifères, les cations étain ne semblent pas être oxydés ou réduits rapidement pendant l'absorption et le transport systémique (WHO, 2005). L'étain absorbé est principalement éliminé par les reins, et seule une petite fraction est éliminée par la bile (WHO, 2004). Dans une étude métabolique sur des sujets humains (Johnson et Gregor, 1982), on a constaté que la fraction d'étain excrétée dans l'urine (et les matières fécales) dépend de la dose d'exposition. Dans cette étude, on a établi une fraction d'excrétion urinaire (F_{EU}) de 26 % pour l'alimentation de base (0,1 mg Sn/j), et une F_{EU} de 0,25 % pour les sujets humains de l'étude ayant reçu une dose supplémentaire (50 mg Sn/j) [Johnson et Gregor, 1982]. Chez les sujets ayant consommé une ration d'essai contenant 50 mg d'étain par jour, une plus grande proportion d'étain était excrétée dans les matières fécales que dans l'urine, et l'absorption était moindre que chez les sujets ayant consommé une ration témoin. Le taux moyen d'excrétion fécale était de 55 % de l'apport quotidien dans le groupe de base et de 97 % dans le groupe ayant reçu une dose supplémentaire. Chez les humains, l'étain suit un mécanisme d'élimination en plusieurs phases dans l'urine, avec une demi-vie > 25 jours (Nordic Expert Group, 2002). Cette demi-vie relativement longue pour l'élimination urinaire chez les humains corrobore l'hypothèse d'une exposition à l'état d'équilibre, même si l'exposition est peu fréquente par la consommation d'aliments en conserve, principale source d'exposition de la population

générale. Par conséquent, la concentration d'étain inorganique total dans l'urine est un biomarqueur adéquat de l'exposition des humains à l'étain.

Données issues de la biosurveillance

Les concentrations d'étain total dans l'urine ont été mesurées dans le cadre des enquêtes NHANES (NHANES III et NHANES 2011-2012) et de l'Étude de la région de Québec (INSPQ, 2004b). L'étain n'était pas visé par les enquêtes ECMS, IBPN ou MIREC CD-Plus. Par conséquent, en l'absence de données de biosurveillance représentatives de la population canadienne, les concentrations d'étain mesurées dans l'enquête NHANES et l'Étude de la région de Québec ont été examinées aux fins de la présente évaluation et sont présentées dans le tableau 7-2. Des données plus détaillées au sujet de l'âge, du sexe et des tendances temporelles sont présentées à l'annexe A-5. L'étain a été détecté chez 85 % des participants à l'étude NHANES (CDC, 2014). Les concentrations d'étain dans l'urine, dans la population américaine, constituent les données les plus exhaustives en Amérique du Nord, et sont considérées comme des données de substitution acceptables pour l'estimation des niveaux d'exposition dans la population canadienne.

On relève plusieurs tendances relatives à la répartition géographique, l'âge et le sexe dans les données sur les concentrations urinaires d'étain ajustées en fonction de la créatinine. Dans l'ensemble, les concentrations urinaires d'étain, ajustées en fonction de la créatinine, mesurées chez les Canadiens dans la région de Québec (données recueillies en 2001) sont similaires, mais légèrement supérieures aux concentrations mesurées dans la population américaine dans l'enquête NHANES (2011-2012). Dans l'enquête NHANES, plusieurs groupes d'âge ont été analysés (6 à 11 ans, 12 à 19 ans, 20 ans et plus), et les enfants de 6 à 11 ans présentaient des concentrations urinaires ajustées en fonction de la créatinine statistiquement plus élevées que les adolescents et les adultes. Ce groupe d'âge n'a pas été examiné dans l'Étude de la région de Québec. Dans l'ensemble, des concentrations statistiquement significatives et plus élevées ont été observées chez les femmes par rapport aux hommes dans l'enquête NHANES et dans l'Étude de la région de Québec.

Par rapport aux données initiales de l'enquête NHANES III (1988-1994), les concentrations d'étain dans l'urine mesurées dans la population américaine en 2011-2012 ont diminué de façon marquée au cours de cette période de 24 ans. Cela est possiblement dû à la baisse de l'utilisation de boîtes de conserve non vernies ou partiellement vernies pour l'entreposage des aliments.

Tableau 7-2. Concentrations d'étain total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ créatinine) dans la population américaine et dans la région de Québec

Étude/ Population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
NHANES ^a Population américaine	2011-2012	6+	H+F	2 502	0,624 (0,567- 0,678)	4,50 (3,76-5,33)
NHANES ^a Population américaine	2011-2012	6-11	H+F	398	1,60 (1,44- 1,73)	7,91 (6,11-12,1)
Étude de la région de Québec ^b	2001	18-65	H+F	363	0,76	5,89 ^c

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, M = hommes, F = femmes

^a CDC, 2015

^b INSPQ, 2004a (Les données ont été converties en $\mu\text{g/g}$ créatinine à l'aide de la masse moléculaire de l'étain (118,7 g/mol) et de celle de la créatinine (113 g/mol).

^c 97,5^e centile (le 95^e centile n'était pas disponible).

7.4 Calcul des équivalents de biosurveillance (EB)

Les ensembles de données sur les effets sur la santé associés à l'exposition à l'étain métallique et à l'étain inorganique, les valeurs guides de l'exposition fondée sur le risque et les méthodes utilisées pour le calcul des EB sont résumés ci-dessous.

Les effets de l'étain métallique et de l'étain inorganique sur la santé ont déjà été analysés par d'autres organismes internationaux (ATSDR, 2005; IPCS, 2005; DECOS, 2005; EFSA, 2005; JECFA, 1982; 2011; RIVM, 2009; WHO, 2004).

Après avoir examiné la littérature et les études publiées depuis 1991, y compris les évaluations réalisées par l'EFSA (2005), l'ATSDR (2005) et le JECFA (2006), le Netherlands National Institute for Public Health and the Environment (RIVM, 2009) a conclu que l'exposition orale d'une durée intermédiaire (4 à 13 semaines) à divers composés d'étain inorganique chez les rats avait causé des effets hématologiques, une diminution de la prise de poids corporel et des modifications histopathologiques dans le foie et les reins à des doses égales ou supérieures à 66 mg/kg p.c./j (De Groot et coll., 1973 a,b). La DSENO a été établie à 32 mg Sn/kg p.c./j par l'ATSDR (2005) et l'EFSA (2005) pour les effets hématologiques, sur la base d'une étude par voie orale réalisée chez le rat pendant 13 semaines par De Groot et coll. (1973b), dans laquelle les rats ont été exposés à du SnCl_2 à raison de 0, 9,5, 32, 95 et 315 mg Sn/kg p.c./j dans leur ration. En appliquant un facteur d'incertitude de 100 (10 pour l'extrapolation des animaux aux humains et 10 pour la variabilité humaine) à cette DSENO, l'ATSDR (2005) a obtenu un niveau de risque minimal (NMR) de 0,3 mg Sn/kg p.c./j associé à une exposition orale d'une durée intermédiaire pour l'étain inorganique.

Dans le cas d'une exposition chronique (deux ans), aucun effet significatif non cancérogène n'a été observé chez les rats ou les souris exposés à du SnCl₂ à raison de 35 à 89 mg Sn/kg p.c./j chez la souris ou de 203 à 348 mg Sn/kg p.c./j chez le rat (NTP, 1982). Dans une autre étude sur l'exposition chronique menée par Sinkeldam et coll. (1981), les rats ont été exposés à l'étain par la ration alimentaire à des concentrations de 0, 200, 400 et 800 ppm (équivalant à 0, 10, 20 et 40 mg Sn/kg p.c./j) pendant 115 semaines. Les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite avaient diminué à toutes les doses aux semaines 4 et 13, mais au cours de la deuxième année de l'étude, ces paramètres étaient similaires à ceux observés chez les rats témoins. Une efficacité alimentaire réduite et une légère accumulation d'étain dans les os ont été relevées dans le groupe ayant reçu une dose élevée (DSENO = 20 mg Sn/kg p.c./j). Avec un facteur d'incertitude standard de 100 (10 pour la variabilité interspécifique et 10 pour la variabilité intraspécifique) appliqué à la DSENO de 20 mg Sn/kg p.c./j provenant de cette étude, une DJT de 0,2 mg Sn/kg p.c./j a été obtenue par le RIVM (2009). Le choix de cette DSENO est corroboré par la DSENO de 32 mg Sn/kg p.c./j pour les effets hématologiques indiqués ci-dessus, observés dans une étude de durée intermédiaire menée chez le rat par De Groot et coll. (1973) [ATSDR, 2005; EFSA, 2005]. En revanche, dans une étude à court terme effectuée chez la souris, El-makawy et coll. (2008) ont fait état d'échecs de gestation à une dose de 20 mg Sn/kg p.c./j. Cependant, aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans une étude de toxicité pour la reproduction réalisée sur plusieurs générations avec des doses plus élevées ou chez d'autres espèces (Sinkeldam et coll., 1979b). Par conséquent, la DJT obtenue par le RIVM (RIVM, 2009) sera utilisée comme base pour le calcul des valeurs EB dans la présente évaluation.

L'inhalation chronique de poussière de Sn(IV) par les humains peut causer une forme bénigne de pneumoconiose, sans altération de la fonction pulmonaire (ATSDR, 2005, cité dans RIVM, 2009).

Une valeur EB a été calculée pour la DJT établie par le RIVM (2009) (Podalgoda et coll., 2016b). La méthode de bilan massique expliquée dans Hays et coll. (2010) a été utilisée pour le calcul des concentrations urinaires d'étain à l'état d'équilibre par unité de volume (µg/L) et ajustées en fonction de la créatinine (µg/g créatinine) qui sont compatibles avec une DJT de 0,2 mg Sn/kg p.c./j (RIVM, 2009). D'après les données obtenues chez les sujets humains, la fraction d'excrétion urinaire (F_{EU}) a été estimée à 0,25 % (Johnson et Gregor, 1982). La valeur EB à l'état d'équilibre pour l'urine, calculée à partir de la DJT, est de 26 µg/g créatinine.

7.5 Résultats de la méthode d'évaluation

La figure 7-1 présente les principales valeurs d'exposition obtenues par biosurveillance et les valeurs des dangers associées à l'étain qui ont été utilisées pour déterminer le risque. L'estimation de l'exposition des Canadiens repose sur les concentrations urinaires d'étain total, ajustées en fonction de la créatinine, mesurées dans la population américaine et dans l'Étude de la région de Québec. Les données de

l'enquête NHANES sont considérées comme des données de substitution acceptables pour l'estimation des niveaux d'exposition dans la population canadienne. L'exposition à l'étain total est plus faible que l'équivalent urinaire ajusté en fonction de la créatinine, de la DJT obtenue par le RIVM, soit 0,2 mg/kg p.c./j (RIVM, 2009) [valeur EB de 26 µg/g créatinine]. La DJT est basée sur une DSENO de 20 mg/kg p.c./j établie pour une augmentation de l'accumulation d'étain dans les os et une diminution de l'efficacité alimentaire, des effets observés dans une étude d'alimentation de deux ans effectuée chez le rat. Compte tenu des renseignements présentés ici, les substances contenant de l'étain inorganique sont peu préoccupantes pour la santé humaine au Canada aux niveaux actuels d'exposition.

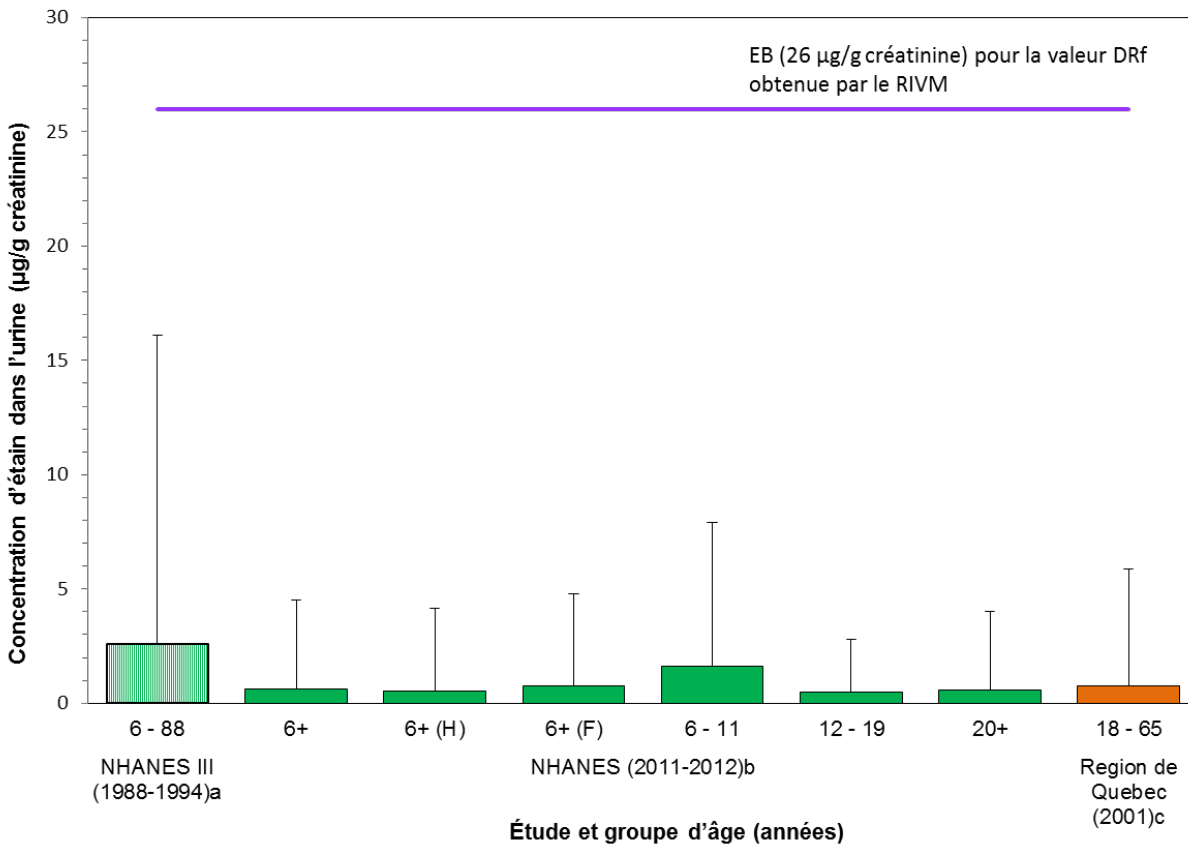


Figure 7-1. Comparaison des concentrations médianes (barre) et au 95^e centile (petites lignes verticales) d'étain dans l'urine (µg/g créatinine) avec l'équivalent de biosurveillance, soit 26 µg/g de créatinine pour la DJT (RIVM, 2009), indiquée par une ligne pleine. Les données de biosurveillance sont combinées pour les hommes (H) et les femmes (F), sauf lorsque le sexe est indiqué. ^aPaschal et coll., 1998; ^bCDC, 2015; ^cINSPQ, 2004b – les petites lignes verticales représentent le 97,5^e centile.

7.6 Incertitudes

La DJT établie par le RIVM (RIVM, 2009), laquelle a été utilisée pour la caractérisation du risque, incorporait des facteurs d'incertitude tenant compte des incertitudes dans les données sur les dangers et l'exposition. Il n'y a pas de données de biosurveillance dans l'ECMS ni pour les enfants de moins de 6 ans. Cependant, le facteur d'incertitude de 10 pour la variabilité intraspécifique dans la DJT tient compte de la variabilité au sein de la population (RIVM, 2009).

L'ensemble de données sur les dangers associés à l'étain inorganique est robuste et il a été examiné par divers organismes nationaux et internationaux. Bien que la valeur guide pour l'exposition orale chronique à l'étain inorganique n'ait été calculée que par le RIVM (2009), ce niveau d'effets critiques sur la santé basé sur une valeur guide a été renforcé par le niveau d'effets critiques sur la santé pour une exposition de durée intermédiaire, comme l'ont établi d'autres organismes internationaux dans leur calcul des valeurs guides.

Dans l'ensemble, les données disponibles sur les doses internes et la cinétique chez les espèces animales qui forment la base de la présente évaluation permettent d'améliorer la confiance globale à l'égard de la valeur EB actuelle. Le calcul de la valeur EB pour l'étain inorganique illustre l'importance cruciale de choisir et d'utiliser une F_{EU} pertinente à la plage de doses, particulièrement lorsqu'il existe des données qui donnent à penser que l'absorption est reliée à la dose (Johnson et Gregor, 1982). Dans ce cas, la F_{EU} associée à la DJT se situe probablement entre 26 % et 0,25 %. Par conséquent, c'est la F_{EU} susceptible de donner lieu à la valeur EB assurant la meilleure protection qui a été utilisée pour cette détermination. De plus amples précisions sur le choix de la F_{EU} et son impact sur la valeur EB sont présentées dans Poddalgoda et coll. (2016b).

8. Résumé

Selon les résultats obtenus avec la méthode fondée sur la biosurveillance 2 pour les substances contenant du baryum, les substances contenant du molybdène, les substances contenant de l'argent, les substances contenant du thallium et les substances contenant de l'étain inorganique présentées dans le présent document, ces substances sont peu préoccupantes pour la santé de la population générale au Canada aux niveaux actuels d'exposition.

Références

[ANSES] Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. 2011. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 1 Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Avis de l'Anses. juin 2011. Consulté en mars 2016. <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER2006sa0361Ra1.pdf>.

[APN] Assemblée des Premières nations. 2013. Initiative de biosurveillance des Premières nations : Résultats nationaux. (2011). Assemblée des Premières nations. [Page consultée en janvier 2016]. http://www.afn.ca/uploads/files/afn_fnbi_fr.pdf.

[ARLA] Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. 2010. Liste des produits de formulation de l'ARLA. Ottawa (Ont.), Santé Canada, ARLA. SC Pub. n° : 100460, n° cat. : H114- 22/2010F. [Page consultée en janvier 2016]. http://publications.gc.ca/collections/collection_2010/arla-pmra/H114-22-2010-fra.pdf.

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2005. Toxicological Profile for Tin and Tin Compounds. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. August. Disponible à : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=543&tid=98>.

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007. Toxicological Profile for Barium and Barium Compounds. ATSDR, US Department Of Health and Human Services, Public Health Service. Disponible à : www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp24.pdf.

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1990. Toxicological Profile For Silver. Webinfo mise à jour en janvier 2015. Disponible à : <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=539&tid=97>.

[ATSDR] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1992. Toxicological Profile For Thallium. Disponible à : www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp54.pdf.

[BDIPSN] Base de données d'ingrédients de produits de santé naturels [base de données]. [modifiée le 23 novembre 2015]. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée le 16 janvier 2016]. <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp-id-bdipsn/search-rechercheReq.do?url=&lang=fra>.

[BDPP] Base de données sur les produits pharmaceutiques [base de données]. [modifiée le 17 juillet 2015]. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée le 20 janvier 2016]. <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>.

[BDPSNH] Base de données des produits de santé naturels homologués [base de données]. [modifiée le 27 février 2014]. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée le 16 janvier 2016]. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/lnhpd-bdpsnh-fra.php>.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta (GA): CDC. [Page consultée en février 2016]. <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport.pdf>.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2014. Metals – Urine Data. Laboratory Data files. National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. <http://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/DataPage.aspx?Component=Laboratory&CycleBeginYear=2011>.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, February 2015. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta (GA): CDC. [Page consultée en janvier 2016].
http://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Feb2015.pdf.

[CPCat] Chemical and Product Categories [base de données]. 2014. Ver. 04. Washington (DC): US Environmental Protection Agency. [Mise à jour le 21 mai 2014; consulté en janvier 2016]. [Base de données décrite dans Dionisio KL, Frame AM, Goldsmith MR, Wambaugh JF, Liddell A, Cathey T, Smith D, Vail J, Ernstoff AS, Fantke P, et al. 2015. Exploring consumer exposure pathways and patterns of use for chemicals in the environment. *Toxicol Rep.* 2:228-237. <http://actor.epa.gov/cpcat/faces/home.xhtml>.

[Danish EPA] Danish Environment Protect Agency. 2013. Barium, inorganic water-soluble compounds. Evaluation of health hazards and proposal of health based quality criteria for soil and drinking water Environmental Project No. 1516.

[DECOS] Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 2005. Tin and inorganic tin compounds; Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/06OSH. Disponible à :
<https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0506osh.pdf>.

[DECOS] Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 2013. Molybdenum and molybdenum compounds. Health Council of the Netherlands.[Page consultée le 3 février 2016].
<https://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/gezonde-arbeidsomstandigheden/molybdenum-and-molybdenum-compounds-health-based-0>.

[EFSA] European Food and Safety Authority. 2013. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for molybdenum. [Mise à jour en octobre 2003; consulté le 3 février 2016].
http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/3333.pdf.

[EFSA] European Food Safety Authority. 2005. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Tin (Request N° EFSA-Q-2003-018) (adopted on 6 July 2005). [Page consultée le mai 2016]
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/254>.

[EFSA] European Food Safety Authority. 2016. ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food). Scientific opinion on the re-evaluation of silver (E 174) as food additive, EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy [Page consultée en mai 2016]
http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4364.pdf.

[GFEA] German Federal Environment Agency. 2011. Substance monograph on thallium – Reference and human biomonitoring (HBM) values for thallium in urine. Human Biomonitoring Committee of the Federal Environment Agency. *Bundesgesundheitsbl* 54: 516-524. With permission of Springer. Gocke E, King MT, Eckhardt K, Wild D. Mutagenicity of cosmetics ingredients licensed by the European Communities. *Mutat Res* 1981;90:91-109. [Cité dans DECOS 2005].

[ICMM] International Council on Mining and Metals. 2007. HERAG Health Risk Assessment Guidance for Metals. London(UK). ISBN 978-0-9553591-4-9. [Page consultée en juin 2016]. <http://www.herag.net/>.

[INSPQ] Institut national de santé publique du Québec. 2004a. Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Institut national de santé publique du Québec, Québec, Que. Cote: INSPQ-2004-030.

[INSPQ] Institut national de santé publique du Québec. 2004b. Supplémentai data. Étude sur l'établissement de valeurs de référence d'éléments traces et de métaux dans le sang, le sérum et l'urine de la population de la grande région de Québec. Institut national de santé publique du Québec, Québec, Que. Cote: INSPQ-2004-030.

[IOM] Institute of Medicine. 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Aresnic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicone, Vanadium, Zinc. [Page consultée le 3 février 2016]. <http://www.nap.edu/catalog/10026/dietary-reference-intakes-for-vitamin-a-vitamin-k-arsenic-boron-chromium-copper-iodine-iron-manganese-molybdenum-nickel-silicon-vanadium-and-zinc>.

[IPCS] International Programme on Chemical Safety. 1996. Thallium. International Programme On Chemical Safety, Environmental Health Criteria 182. [Page consultée en janvier 2016]. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc182.htm>.

[IPCS] International Programme on Chemical Safety. 2005. Concise International Chemical Assessment Document 65. Tin and Inorganic Tin Compounds. Geneva (CH): United Nations Environment Programme; International Labour Organization; World Health Organization. [Page consultée en février 2016]. http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_65_web_version.pdf.

[IRIS] Integrated Risk Information System. 1991. Silver; CASRN 7440 – 22 – 4: U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. [Page consultée le 27 juillet 2015] <http://www.epa.gov/iris/subst/0099.htm>.

[IRIS] Integrated Risk Information System. 1992. Molybdenum; CASRN 7439-98-7: U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment. [Page consultée le 3 février 2016]. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0425_summary.pdf.

[IRIS] Integrated Risk Information System. 2005. Barium and compounds; CASRN 7440-39-3: U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment [Page consultée en avril 2016].

[IRIS] Integrated Risk Information System. 2009. Thallium (I), soluble salts; CASRN U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment [Page consultée en avril 2016]. Disponible à : https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/1012_summary.pdf.

[JECFA] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1982. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Cambridge, Cambridge University Press, pp. 297–319 (WHO Food Additives Series No. 17).

[JECFA] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2006. EVALUATION OF CERTAIN FOOD CONTAMINANTS Sixty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives WHO Geneva. WHO Technical Report Series 930.

[JECFA] Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2011. Working document for information and use in discussions related to contaminants and toxins in the GSCTFF. ftp://ftp.fao.org/codex/meetings/CCCF/cccf5/cf05_INF.pdf.

[MRI] Midwest Research Institute. 1988. External letter peer review of a report by midwest research institute, revised final report: Toxicity of Thallium (I) Sulfate (CAS No. 7446-18-6) in Sprague-Dawley Rats, Volume Two: Subchronic (90-day) Study, July 1988. Prepared for Health and Ecological Criteria Division Office of Science and Technology Office of Water U.S. Environmental Protection Agency.

[Nordic Expert Group] The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and The Dutch Expert Committee on Occupational Standards. 2002. 130. Tin and Inorganic Tin Compounds. Stockholm, National Institute for Working Life. [Page consultée en février 2016]. http://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2002_10.pdf.

[NTP] National Toxicology Program. 1982. Carcinogenesis bioassay of stannous chloride. Bethesda, MD, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (DHHS Publication No. (NIH) 81-1787). (Cité dans WHO 2004). [Page consultée en février 2016]. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr231.pdf.

[NTP] National Toxicology Program. 1994. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP, Washington, DC.

[NTP] National Toxicology Program. 2002. Developmental toxicity evaluation for silver acetate (CAS NO. 563-63-3) administered by gavage to Sprague -Dawley (CD) rats on gestational days 6 through 19. NTP/NIEHS Contract NO.: N01-ES-65405 NTP Study NO.: TER-20-001. [Cité dans EFSA 2016].

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2005. Barium carbonate (CAS – 513 77 9). OECD SIDS Initial assessment report for SIAM20, Paris, France. 19-22 avril 2005.

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2008. Barium chloride, CAS No. 10361-37-2. OECD SIDS initial assessment profile. SIAM 27, 14-16 octobre 2008.

[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2013. SIDS initial assessment report: Highly Soluble Molybdenum Salts, CoCam 5, 15/10/2013 March. [Page consultée le 3 février 2016]. http://webnet.oecd.org/HPV/UI/SIDS_Details.aspx?id=5c88d62f-4401-4cad-b521-521a4bd710f3.

[RIVM] National Institute for Public Health and the Environment, Netherlands. 2009. Tiesjema B and Baars AJ. Re-evaluation of some human toxicological maximum permissible risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. RIVM report no. 711701092. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven. [Page consultée en février 2016]. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.html>.

[RNSPA] Produits de données du RNSPA. PM Speciation – WICPMS metals data (9 files). Disponible à : <http://maps-cartes.ec.gc.ca/rnspace-naps/data.aspx?lang=fr> (Consulté le 23 décembre 2015).

[SCHER] European Commission Scientific Committee on Health and Environmental Risks. 2012. Assessment of the tolerable daily intake of Barium. The SCHER adopted this opinion at its 16th plenary on 22 March 2012. [Page consultée en mars 2016]. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_161.pdf.

[UBA] German Federal Environment Agency. 2011. Substance monograph on thallium – Reference and human biomonitoring (HBM) values for thallium in urine. Position paper by the Human Biomonitoring Committee of the Federal Environmental Agency (Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes). Bundesgesundheitsbl 2011 54:516-524. Springer-Verlag 2011 [in BE folder: 9232032_TG_thallium BE- german only_DE_EN.docx].

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1993, R.E.D. FACTS. Silver. Office for Prevention, Pesticides And Toxic Substances. Washington D.C. US Environmental Protection Agency. [Page consultée en février 2016]. <http://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/4082fact.pdf>.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1980. Ambient water quality criteria for silver. Washington D.C, US Environmental Protection Agency (440/5-80-071).

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2007. Framework for Metals Risk Assessment. Office for the Scientific Advisor, Risk Assessment Forum. Washington D.C. US Environmental Protection Agency. [Page consultée en juin 2016]. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/metals-risk-assessment-final.pdf>.

[WHO] World Health Organization. 1990. Environmental Health Criteria 107 Barium. Geneva, WHO.

[WHO] World Health Organization. 2004. Inorganic tin in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/115). [Page consultée en février 2016]. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/tin.pdf [Page consultée le 27 août 2014].

[WHO] World Health Organization. 2005. Tin and inorganic tin compounds. Concise international chemical assessment document ; 65. Geneva, World Health Organization. [Page consultée le 19 août 2016]. http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/cicad_65_web_version.pdf.

[WHO] World Health Organization. 2011a. Chemical hazards in drinking-water: Molybdenum, Molybdenum in Drinking-water, WHO/SDE/WSH/03.04/11/Rev/1. [Page consultée le 3 février 2016]. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/molibdenum/en/.

[WHO] World Health Organization. 2011b. Guidelines for Drinking-water Quality, Fourth Edition. [Page consultée le 27 juillet 2015]. http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/.

[WHO] World Health Organization. 2015. Barium in Drinking-water, Draft background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 22 December 2015, Version for public review. [Page consultée en février 2016]. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/nitrate-nitrite-background-24nov-v2.pdf.

Angerer J, Aylward L, Hays S, Heinzow B, Wilhem M. 2011. Human biomonitoring assessment values: Approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*. 214(5):348-60.

Arbuckle TE, Fraser WD, Fisher M, Davis K, Liang CL, Lupien N, Bastien S, Velez MP, von Dadelszen P, Hemmings DG, Wang J, Helewa M, Taback S, Sermer M, Foster W, Ross G, Fredette P, Smith G, Walker M, Shear R, Dodds L, Ettinger AS, Weber JP, D'Amour M, Legrand M, Kumarathasan P, Vincent R, Luo ZC, Platt RW, Mitchell G, Hidioglou N, Cockell K, Villeneuve M, Rawn DF, Dabeka R, Cao XL, Becalski A, Ratnayake N, Bondy G, Jin X, Wang Z, Tittlemier S, Julien P, Avar D, Weiler H, Leblanc A, Muckle G, Boivin M, Dionne G, Ayotte P, Lanphear B, Séguin JR, Saint-Amour D, Dewailly E, Monnier P, Koren G, Ouellet E. 2013. Cohort profile: the maternal-infant research on environmental chemicals research platform. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 27(4):415-25.

Australian Government. 2011. Australian Drinking Water Guidelines 6. Vol 1. Disponible à : https://www.clearwater.asn.au/user-data/resource-files/Aust_drinking_water_guidelines.pdf.

Aylward LL, Bachler G, von Goetz N, Hays AM, Poddalgoda D, Nong A. 2016. Biomonitoring equivalents for interpretation of silver biomonitoring data in a risk assessment context. *Int J of Hygiene and Environmental Health*.

Bachler G, von Goetz N, Hungerbühler K. A physiologically based pharmacokinetic model for ionic silver and silver nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2013(8):3365-3382.

Barclay RK, Pencock WC, Karnofsky DA. 1953. Distribution and excretion of radioactive thallium in the chick embryo, rat, and man. *J Pharmacol Exp Ther* 107:178-187.

Benn T, Cavanaugh B, Hristovski K, Posner JD, Westerhoff P. 2010. The release of nanosilver from consumer products used in the home. *J. Environ. Qual.* 39:1875–1882.

Brenniman GR, Namekata T, Kojola WH, et al. 1979. Cardiovascular disease death rates in communities with elevated levels of barium in drinking water. *Environ Res* 20:318-324. [Cité dans ATSDR 2007].

Brenniman, G.R. and Levy, P.S. Epidemiological study in Illinois drinking water supplies. In: *Advances in modern environmental toxicology*. Vol. IX. Princeton Publishing Co., Princeton, NJ. p. 231 (1985).[Cité dans ATSDR 2007].

Brockhaus A, Dolgner R, Ewers U, Krämer U, Sod-demann H, Wiegand H. 1981. Intake and health effects of thallium among a population living in the vicinity of a cement plant emitting thallium containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* (48):375–389. [Cité dans UBA 2011].

Butler KS, Peeler DJ, Casey BJ, Dair BJ and Elespuru RK, 2015. AgNPs: correlating nanoparticle size and cellular uptake with genotoxicity. *Mutagenesis* 30, 577–591.[Cité dans EFSA 2016].

Canada. 1999. Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999). L.C., 1999, ch. 33. <http://www.canlii.org/ca/loi/c-15.31/tout.html>.

Choi J, Morck TA, Joas A, Knudsen L. 2015. Major national human biomonitoring programs in chemical exposure assessment. *AIMS Environ Sci* 2(3):782-802.

De Groot A P, Til H P, Willems MI. 1973b. Short-term (90 day) toxicity of tin in rats on semi-purified diets with excessive or marginal iron content. Unpublished report (No. R 4264) submitted to the World Health Organization by Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek. [Cité dans JECFA 1982].

De Groot AP, Feron VJ, Til HP. 1973a. Short-term toxicity studies on some salts and oxides of tin in rats, *Fd. Cosmet Toxicol.*, 11, 19-30 [Cité dans JECFA 1982].

EI-Makawy AI, Girgis SM, Khalil WK. 2008 Developmental and genetic toxicity of stannous chloride in mouse dams and fetuses. *Mutat Res*. 657(2):105-10.

Environnement Canada, Santé Canada. [modifiée le 20 avril 2007]. Catégorisation. Ottawa (Ont.), gouvernement du Canada. [Page consultée en janvier 2016]. <http://www.chemicalsubstanceschimiques.gc.ca/approach-approche/categor-fra.php>.

Environnement Canada, Santé Canada. 2012. Évaluation préliminaire. Triclosan. Ottawa (Ont.), Environnement Canada, Santé Canada. [Page consultée en février 2016]. <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=6EF68BEC-1>.

Environnement Canada, Santé Canada. 2014. Ébauche d'évaluation préalable. Cobalt et substances contenant du cobalt. Ottawa (Ont.), Environnement Canada, Santé Canada. [Page consultée en février 2016]. <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=4A8C8BC4-1>.

Environnement Canada, Santé Canada. 2015. Ébauche d'évaluation préalable. Sélénium et ses composés. Ottawa (Ont.), Environnement Canada, Santé Canada. [Page consultée en février 2016]. <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=Fr&n=301B5115-1>.

Food Safety Authority of Ireland. 2011. Report on a Total Diet Study carried out by the Food Safety Authority of Ireland in the period 2001 – 2005. Monitoring and Surveillance Series. Food Safety Authority of Ireland. Dublin: Ireland.

Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, Lox CD, Yang MT, Yang SP. 1990. The role of dietary molybdenum on estrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr Res* 10:515–524.

Galván-Arzate S, Santamaría A. Thallium toxicity. *Toxicol Lett.* 1998 Sep 30;99(1):1-13. Review. PubMed PMID: 9801025.

Gaul LE and Staud AH. 1935. Clinical spectroscopy. Seventy cases of generalized argyrosis following organic and colloidal silver medication including a biospectrometric analysis of ten cases. *J. Am. Med. Assoc.* 104(16): 1387-1390.[Cité dans US EPA 1991].

Hays SM, Aylward LL, Gagne M, Nong A, Krishnan K. 2010. Biomonitoring Equivalents for inorganic Arsenic. *Regul Toxicol Pharmacol* 58(1): 1-9.

Hays SM, Aylward LL, LaKind JS, Bartels MJ, Barton HA, Boogaard PJ, et al. 2008. Guidelines for the derivation of Biomonitoring Equivalents: report from the Biomonitoring Equivalents Expert Workshop. *Regul Toxicol Pharmacol* 51(3): S4-15.

Hays SM, Macey K, Poddalgoda D, Lu M, Nong A, Aylward L. 2016. Biomonitoring Equivalents for Molybdenum. *Reg Toxicol and Pharmacol.* 77 : 223-229.

Health Council of the Netherlands. 2013 Molybdenum and molybdenum compounds – Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands, [Page consultée en mars 2016]. https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201330Molybdenum_.pdf.

Hill WR and Pillsbury DM. 1939. *Argyria, the Pharmacology of Silver*. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Maryland.[Cité dans Australian Government 2011].

Household Products Database [base de données sur Internet]. 1993- Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine [Mise à jour en août 2015; consulté en janvier 2016]. www.householdproducts.nlm.nih.gov.

Jiménez-Lamana J, Laborda F, Bolea E, Abad-Álvaro I, Castillo JR, Bianga J, He M, Bierla K, Mounicou S, Ouerdane L, Gaillet S, Rouanet JM, Szpunar J. 2014. An insight into silver nanoparticles bioavailability in rats. *Metallomics.* 6(12):2242-9.

Johnson, M.A. and Greger, J.L. (1982). Effects of dietary tin on tin and calcium metabolism of adult males. *Am. J. Clin. Nutr.* (35): 655-660.

LaKind JS, Aylward, LL, Brunk C, DiZio S, Dourson M, Goldstein DA, Kilpatrick ME, Krewski D, Bartels MJ, Barton HA, Boogaard PJ, Lipscomb J, Krishnan K, Nordberg M, Okino M, Tan YM, Viau C, Yager JW, Hays SM, 2008. Guidelines for the communication of Biomonitoring Equivalents: report from the biomonitoring equivalents expert workshop. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 51, S16–S26.

- Leggett RW. 1992. Fractional absorption of ingested barium in adult humans. *Health Phys* 62(6):556-561.
- Liang CL. 2016. Descriptive statistics of metals for MIREC-CD Plus. 28/01/2016. Ottawa (ON): Population Studies Division, Health Canada [communication personnelle, données non publiées].
- McCauley PT, Douglas BH, Laurie RD, Bull RG. 1985. Investigations into the effect of drinking water barium on rats. *Environ. Health Perspect.* Vol. IX, E. J. Calabrese, ed. Princeton Scientific Publications, Princeton, NJ. pp.197–210.[Cité dans US EPA 2005].
- Murray FJ, Sullivan FM, Tiwary AK, Carey S. 2014a. 90-Day subchronic toxicity study of sodium molybdate dihydrate in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 70 (3): 579–588.
- Murray FJ, Tyl RW, Sullivan FM, Tiwary AK, Carey S. 2014b. Developmental toxicity study of sodium molybdate dihydrate administered in the diet to Sprague Dawley rats. *Reprod. Toxicol.* 49: 202–208.
- Olcott CT.1947. Experimental argyrosis. III. Pigmentation of the eyes of rats following ingestion of silver during long periods of time. *American journal of pathology*, 1947, 23:783- 789. [Cité dans EFSA 2016].
- Olcott CT.1950. Experimental argyrosis. V. Hypertrophy of the left ventricle of the heart. *Archives of pathology*, 1950, 49:138-149. [Cité dans EFSA 2016].
- Paschal DC, Ting BC, Morrow JC, Pirkle JL, Jackson RJ, Sampson EJ, Miller DT, Caldwell KL. 1998. Trace Metals in Urine of United States Residents: Reference Range Concentrations. *Environ Res* 76(1):53-59. doi:10.1006/enrs.1997.3793.
- Poddalgoda D, Macey K, Assad H, Krishnan K. 2016a. Derivation of biomonitoring equivalent for barium for interpreting population-level urinary biomonitoring data. Manuscripts submitted.
- Poddalgoda D, Macey K, Jayawardene I, Krishnan K. 2016b. Derivation of biomonitoring equivalent for tin for interpreting population-level urinary biomonitoring data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Manuscript accepted.
- Rasmussen et al. 2015. Preliminary Data from the Windsor Exposure Assessment Study and the Canadian House Dust Study. October 9, 2015. Ottawa (ON): Exposure and Biomonitoring Division, Health Canada [communication personnelle, données non publiées].
- Rasmussen et al. 2016. Preliminary Exposure Data for Five Metals from 2014-2017 CMP(3) Research. February 15, 2016. Ottawa (ON): Exposure and Biomonitoring Division, Health Canada [communication personnelle, données non publiées].
- Rodríguez-Mercado JJ, Altamirano-Lozano MA. 2013. Genetic toxicology of thallium: a review. *Drug Chem Toxicol.* 36(3):369-83.
- Santé Canada. 2003. Étude de la diète totale menée entre 1993 et 1999. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée en janvier 2016]. http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/total-diet/intake-apport/metal_intake-plomb_apport_93-99-fra.php.
- Santé Canada. 2006. Liste des additifs alimentaires autorisés au Canada [modifiée le 11 décembre 2006]. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée le 19 janvier 2016]. http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/diction/dict_food-alim_add-fra.php.

Santé Canada. 2010. Rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé cycle 1 (2007 à 2009). Août 2010. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée en janvier 2016]. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/chms-ecms/index-fra.php>.

Santé Canada. 2013a. Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Résultats de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé cycle 2 (2009 à 2011). Avril 2013. Ottawa (Ont.), Santé Canada.

Santé Canada. 2013b. Rapport final sur l'état des connaissances scientifiques concernant les effets du plomb sur la santé humaine. Ottawa(Ont.), Santé Canada [Page consultée en juin 2016]. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/dhhssrl-rpecscepsh/index-fra.php>.

Santé Canada. 2015. Liste critique des ingrédients de cosmétiques – Décembre 2015 [Internet]. Ottawa (Ont.), Santé Canada, Sécurité des produits de consommation. [Page consultée en février 2016]. <http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/cosmet-person/hot-list-critique/hotlist-liste-fra.php>.

Santé Canada. 2016 Liste des contaminants et des autres substances adultérantes dans les aliments. Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée en mars 2016]. <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/chem-chim/adulterating-substances-adulterantes-fra.php>.

Santé Canada.1990. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Le baryum Ottawa (Ont.), Santé Canada. [Page consultée le 19 janvier 2016]. <http://publications.gc.ca/Collection/H48-10-1-13-1990F.pdf>.

Schaller KH, Manke G, Raithel HJ, et al. 1980. Investigations of thallium exposed workers in cement factories. *Int Arch Occup Environ Health* 47:223-231.

Schroeder H, Mitchener M. 1975a. Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium and tungsten. *J Nutr* 105:421-427 [Cité dans IRIS 2005].

Schroeder H, Mitchener M. 1975b. Life-term effects of mercury, methyl mercury and nine other trace metals on mice. *J Nutr* 105:452-458 [Cité dans IRIS 2005].

Schroeder HA and Mitchener M. 1971. Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. *Arch Environ Health* 23(2): 102-106. [Cité dans DECOS 2013].

Schroeder HA, Tipton IH & Nason AP. 1972. Trace metals in man. Strontium & Barium. *J Chro Dis* 25: 491-517.

Sievers E, Oldigs HD, Dörner K, Kollmann M, Schaub J. 2001. Molybdenum balance studies in premature male infants. *Eur J Pediatr* 160(2):109-13.

Sinkeldam EJ, Dreef-van der Meulen EJ, Willems MI.1981. Chronic (115 weeks) oral toxicity study with stannous chloride in rats. Report No R6372. Central Institute for Nutrition and food Research, Zeist, DECOS. Unpublished report submitted by Thomassen and Drijver-Verblifa, N.V. Deventer, Netherlands to WHO/FAO. [Cité dans EFSA 2005].

Sinkeldam EJ, Koeter HBWM, Willems MI.1979b. Multigeneration study with stannous chloride in rats. Report No R6281. Central Institute for Nutrition and food Research, Zeist, Netherlands. Unpublished

report submitted by Thomassen and Drijver-Verblifa, N.V. Deventer, DECOS to WHO/FAO.[Cité dans EFSA 2005].

Stoewsand, G. S., Anderson, J. L., Tutzke, M. (1988). Deposition of Barium in the Skeleton of Rats Fed Brazil Nuts. *Nutrition Reports International*. 38(2): 259–262.

Tipton, I. H., Stewart, P. L., Dickson, J. (1969). Patterns of Elemental Excretion in Long Term Balance studies. *Health Phys*. 16(4): 455–462.

Tugulea AM et al. 2016. National survey of disinfection by-products and selected drinking water contaminants in Canadian drinking water (2009-2010) [communication personnelle, données non publiées].

Turnlund JR, Keyes WR. Plasma molybdenum reflects dietary molybdenum intake. *J Nutr Biochem*. 2004 Feb;15(2):90-5. PubMed PMID: 14972348.

Vyskocil A, Viau C. 1999. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol* 19:185–192. [Cité dans IOM 2001].

Walker M. 2016. Metals analysis for pregnant women in CHMS. January 20, 2016. Ottawa (ON): Environmental Health Sciences and Research Bureau, Health Canada [communication personnelle, données non publiées].

Werner E, Roth P, Heinrichs U, Giussani A, Cantone MC, Zilker TH, Felgenhauer N, Greim H, 2000. Internal biokinetic behaviour of molybdenum in humans studied with stable isotopes as tracers. *Isot. Environ. Health Stud*. 36(2):123-132.

World Health Organization (WHO). 2003. Silver in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/14).

Annexes

Annexe A : Données de biosurveillance

A-1 Baryum

Tableau A-1. Concentration de baryum total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population américaine

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
NHANES III ^a Population américaine	1988-1994	6-88	H+F	496	0,72	7,52
NHANES ^b Population américaine	1999-2000	6+	H+F	2 180	1,41 (1,28-1,54)	6,33 (5,47-8,09)
NHANES ^b Population américaine	2001-2002	6+	H+F	2 689	1,49 (1,35-1,63)	6,24 (5,28-7,27)
NHANES ^b Population américaine	2003-2004	6+	H+F	2 558	1,41 (1,31-1,58)	7,10 (6,29-7,77)
NHANES ^b Population américaine	2005-2006	6+	H+F	2 576	1,48 (1,37-1,61)	6,38 (5,62-7,56)
NHANES ^b Population américaine	2007-2008	6+	H+F	2 627	1,60 (1,51-1,72)	7,20 (5,94-8,59)
NHANES ^b Population américaine	2009-2010	6+	H+F	2 848	1,55 (1,42-1,64)	6,24 (5,60-7,43)
NHANES ^b Population américaine	2011-2012	6+	H+F	2 502	1,38 (1,27-1,47)	6,27 (5,20-6,66)
NHANES ^b Population américaine	2011-2012	6+	H	1 261	1,17 (1,08-1,33)	5,35 (4,11-6,34)
NHANES ^b Population américaine	2011-2012	6+	F	1 241	1,51 (1,39-1,67)	6,52 (5,32-8,33)
NHANES ^b Population américaine	2011-2012	6-11	H+F	398	2,18 (1,70-2,61)	6,78 (5,98-8,18)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
NHANES ^b Population américaine	2011-2012	12-19	H+F	390	1,42 (1,24-1,78)	6,29 (4,90-6,57)
NHANES ^b Population américaine	2011-2012	20+	H+F	1 714	1,31 (1,20-1,43)	5,54 (4,38-6,84)

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes

^a NHANES III, Paschal et coll., 1998

^b CDC, 2015

A-2 Molybdène

Tableau A-2-1. Concentrations de molybdène total dans le sang entier (µg/L) dans la population canadienne

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-79	H+F	5 319	0,66 (0,64-0,68)	1,38 (1,31-1,46)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-79	H	2 576	0,65 (0,64-0,67)	1,35 (1,24-1,46)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-79	F	2 743	0,67 (0,65-0,70)	1,40 (1,31-1,49)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-11	H+F	910	0,80 (0,76-0,84)	1,60 (1,51-1,69)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	12-19	H+F	945	0,65 (0,60-0,71)	1,31 (1,10-1,52)
ECMS, cycle 1 ^a	2007-2009	20-39	H+F	1 165	0,64 (0,60-0,67)	1,38 (1,22-1,53)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95^e centile (IC de 95 %)
Population canadienne						
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	40-59	H+F	1 220	0,64 (0,60-0,67)	1,24 (1,17-1,30)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	60-79	H+F	1 079	0,72 (0,70-0,74)	1,64 (1,47-1,81)
ECMS, cycle 2 ^c Femmes enceintes ^b	2007-2009	18-49	F	29	0,67 (0,43-0,91)	1,4 (1-1,9)
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 070	0,64 (0,62-0,66)	1,5 (1,4-1,5)
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	3-79	H	2 940	0,63 (0,60-0,66)	1,4 (1,3-1,5)
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	3-79	F	3 130	0,65 (0,62-0,68)	1,5 (1,4-1,6)
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	3-5	H+F	495	0,95 (0,91-0,98)	2,7 ^E (1,4-4,0)
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	6-11	H+F	961	0,79 (0,75-0,84)	1,6 (1,2-2,1)
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	12-19	H+F	997	0,64 (0,62-0,67)	1,2 (1,1-1,3)
ECMS, cycle 2 ^c Population	2009-2011	20-39	H+F	1 313	0,64 (0,62-0,66)	1,4 (1,2-1,6)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
canadienne						
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	40-59	H+F	1 222	0,59 (0,56-0,61)	1,4 (1,2-1,5)
ECMS, cycle 2 ^c Population canadienne	2009-2011	60-79	H+F	1 082	0,67 (0,62-0,72)	1,5 (1,4-1,7)
ECMS, cycle 2 Femmes enceintes ^b	2009-2011	18-49	F	38	0,95 ^E (0,35-1,5)	1,7 ^E (1,1-2,3)
MIREC-CD Plus ^d Enfants	2013-14	≤ 3	H+F	214	1,25	2,78
IBPN ^e Premières Nations	2011	20+	H+F	473	0,64 (0,57-0,70)	1,41 ^E (0,84-1,98)

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes,
E = données à utiliser avec prudence

^a Santé Canada, 2010

^b Walker, 2016

^c Santé Canada, 2013a

^d Liang, 2016

^e APN, 2013

Tableau A-2-2. Concentrations de molybdène total dans l'urine (µg/g de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-79	H+F	5 479	43,20 (41,82-44,58)	121,58 (112,49-130,67)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-79	H	2 653	40,58 (38,97-42,19)	117,53 (107,02-128,04)
ECMS,	2007-2009	6-79	F	2 826	45,93	127,94

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95^e centile (IC de 95 %)
cycle 1 ^a Population canadienne					(43,37-48,48)	(115,75-140,14)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	6-11	H+F	1 031	84,59 (79,41-89,78)	217,99 (194,33-241,64)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	12-19	H+F	982	46,80 (42,66-50,94)	114,07 (101,92-126,21)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	20-39	H+F	1 165	42,44 (39,50-45,37)	112,16 (94,91-129,41)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	40-59	H+F	1 218	39,11 (36,67-41,55)	107,33 (95,57-119,09)
ECMS, cycle 1 ^a Population canadienne	2007-2009	60-79	H+F	1 083	43,04 (40,08-46,00)	111,51 (99,70-123,32)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 291	42 (40-45)	140 (120-160)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	3-79	H	3 028	39 (36-43)	140 (120-150)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	3-79	F	3 263	44 (41-46)	150 (120-170)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	3-5	H+F	572	140 (130-150)	490 ^E (310-680)
ECMS, cycle 2 ^b	2009-2011	6-11	H+F	1 058	85 (77-93)	260 (190-330)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95^e centile (IC de 95 %)
Population canadienne						
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	12-19	H+F	1 039	46 (41-50)	110 (85-140)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	20-39	H+F	1 319	42 (39-45)	120 (85-160)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	40-59	H+F	1 223	36 (33-38)	94 (78-110)
ECMS, cycle 2 ^b Population canadienne	2009-2011	60-79	H+F	1 080	37 (33-41)	99 (90-110)
IBPN Premières Nations	2011	20+	H+F	493	41,10 (38,78-43,42)	125,13 (100,42-149,84)
NHANES ^d Population américaine	1999-2000	6+	H+F	2 257	41,6 (38,5-45,2)	144 (125-171)
NHANES ^d Population américaine	2001-2002	6+	H+F	2 689	42,2 (40,1-45,2)	130 (120-149)
NHANES ^d Population américaine	2003-2004	6+	H+F	2 558	39,2 (37,9-40,7)	120 (107-135)
NHANES ^d Population américaine	2005-2006	6+	H+F	2 576	43,9 (41,8-45,7)	132 (125-143)
NHANES ^d Population américaine	2007-2008	6+	H+F	2 627	46,3 (44,8-47,7)	137 (127-152)
NHANES ^d Population américaine	2009-2010	6+	H+F	2 848	44,4 (41,9-47,4)	143 (129-157)
NHANES ^d Population	2011-2112	6+	H+F	2 502	41,0 (38,6-44,4)	130 (118-148)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
américaine						
NHANES ^d Population américaine	2011-2012	6+	H	1 261	40,0 (36,0-43,6)	118 (108-131)
NHANES ^d Population américaine	2011-2012	6+	F	1 241	43,3 (39,2-45,5)	149 (118-157)
NHANES ^d Population américaine	2011-2012	6-11	H+F	398	81,7 (74,3-91,2)	259 (185-300)
NHANES ^d Population américaine	2011-2012	12-19	H+F	390	43,7 (39,1-48,0)	109 (92,4-131)
NHANES ^d Population américaine	2011-2012	20+	H+F	1 714	38,5 (36,1-41,0)	112 (102-123)

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes,
E = données à utiliser avec prudence

^a Santé Canada, 2010

^b Santé Canada, 2013a

^c APN, 2013

^d CDC, 2015

A-3 Argent

Tableau A-3. Concentrations d'argent total dans le sang entier (µg/L) dans la population canadienne

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 070	0,066 (< LD- 0,088)	0,27 (0,22-0,31)
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-5	H+F	495	< LD	0,19 ^E (0,095-0,28)
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	6-11	H+F	961	< LD	NP
ECMS cycle 2 ^a Population	2009-2011	12-19	H+F	997	< LD	0,16 ^E (0,070-0,24)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
canadienne						
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	20-39	H+F	1 313	0,068 (< LD-0,090)	0,26 (0,21-0,30)
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	40-59	H+F	1 222	0,083 (0,058-0,11)	0,32 (0,22-0,42)
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	60-79	H+F	1 082	0,080 (0,054-0,11)	0,32 (0,28-0,36)
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-79	H	2 940	0,060 ^E (< LD-0,086)	0,22 (0,19-0,24)
ECMS cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-79	F	3 130	0,074 (0,052-0,096)	0,32 (0,27-0,37)
ECMS, cycle 2 ^b Femmes enceintes	2009-2011	18-49	F	38	0,061 ^E (< LD-0,093)	0,29 ^E (0,1-0,48)
MIREC-CD Plus ^c Enfants	2013-2014	≤ 3	H+F	214	0,205	0,259

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes, E = données à utiliser avec prudence, NP = Données trop peu fiables pour être publiées, < LD = valeur inférieure à la limite de détection (LD = 0,05 µg/L)

^a Santé Canada, 2013a

^b Walker et coll., 2016

^c Liang, 2016

A-4 Thallium

Tableau A-4. Concentrations de thallium total dans l'urine (µg/g de créatinine) dans les populations du Canada et des États-Unis

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-79	H+F	6 291	0,21 (0,20-0,23)	0,55 (0,49-0,61)
ECMS, cycle 2 ^a Population	2009-2011	3-79	H	3 028	0,20 (0,18-0,21)	0,49 (0,42-0,57)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
canadienne						
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-79	F	3 263	0,23 (0,21-0,24)	0,59 (0,52-0,66)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	3-5	H+F	572	0,47 (0,41-0,53)	1,0 (0,80-1,3)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	6-11	H+F	1 058	0,29 (0,27-0,31)	0,64 (0,59-0,70)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	12-19	H+F	1 039	0,19 (0,18-0,20)	0,40 (0,36-0,44)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	20-39	H+F	1 319	0,20 (0,17-0,22)	0,48 (0,39-0,56)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	40-59	H+F	1 223	0,22 (0,21-0,23)	0,52 (0,39-0,65)
ECMS, cycle 2 ^a Population canadienne	2009-2011	60-79	H+F	1 080	0,20 (0,18-0,21)	0,47 (0,42-0,52)
NHANES III ^b Population américaine	1988-1994	6-88	H+F	496	0,27	0,76
NHANES ^c Population américaine	1999-2000	6+	H+F	2 413	0,168 (0,162-0,176)	0,366 (0,338-0,387)
NHANES ^c Population américaine	2001-2002	6+	H+F	2 652	0,156 (0,148-0,164)	0,349 (0,337-0,365)
NHANES ^c Population américaine	2003-2004	6+	H+F	2 558	0,153 (0,146-0,160)	0,350 (0,328-0,369)
NHANES ^c Population américaine	2005-2006	6+	H+F	2 576	0,150 (0,140-0,160)	0,370 (0,350-0,390)
NHANES ^c Population américaine	2007-2008	6+	H+F	2 627	0,150 (0,140-0,160)	0,370 (0,350-0,380)
NHANES ^c Population américaine	2009-2010	6+	H+F	2 848	0,150 (0,140-0,160)	0,370 (0,350-0,400)
NHANES ^c Population américaine	2011-2112	6+	H+F	2 502	0,167 (0,156-0,178)	0,425 (0,369-0,497)

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
NHANES ^c Population américaine	2011-2112	6+	H	1 261	0,155 (0,144-0,165)	0,353 (0,312-0,385)
NHANES ^c Population américaine	2011-2112	6+	F	1 241	0,180 (0,168-0,193)	0,480 (0,422-0,510)
NHANES ^c Population américaine	2011-2112	6-11	H+F	398	0,216 (0,200-0,241)	0,486 (0,422-0,568)
NHANES ^c Population américaine	2011-2112	12-19	H+F	390	0,147 (0,130-0,169)	0,339 (0,268-0,500)
NHANES ^c Population américaine	2011-2112	20+	H+F	1 714	0,164 (0,154-0,175)	0,436 (0,365-0,510)

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes

^a Santé Canada, 2013a

^b NHANES III, Paschal et coll., 1998

^c CDC, 2015

A-5 Étain

Tableau A-5. Concentrations d'étain total dans l'urine ($\mu\text{g/g}$ de créatinine) dans la population américaine et la région du Québec

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
NHANES III ^a Population américaine	1988-1994	6-88	H+F	496	2,59	16,1
NHANES ^b Population américaine	2011-2112	6+	H+F	2 502	0,624 (0,567-0,678)	4,50 (3,76-5,33)
NHANES ^b Population américaine	2011-2112	6+	H	1 261	0,515 (0,436-0,576)	4,17 (2,80-5,55)
NHANES ^b Population américaine	2011-2112	6+	F	1 241	0,764 (0,676-0,857)	4,81 (3,50-5,59)
NHANES ^b Population américaine	2011-2112	6-11	H+F	398	1,60 (1,44-1,73)	7,91 (6,11-12,1)
NHANES ^b Population américaine	2011-2112	12-19	H+F	390	0,484 (0,411-0,643)	2,80 (2,00-3,74)
NHANES ^b	2011-2112	20+	H+F	1 714	0,593	4,04

Étude / population	Année(s) d'échantillonnage	Âge	Sexe	n	Médiane (IC de 95 %)	95 ^e centile (IC de 95 %)
Population américaine					(0,537-0,663)	(3,00-5,09)
Étude de la région de Québec / Canada ^c	2001	18- 65	H+F	363	0,76	5,89 ^d
Étude de la région de Québec / Canada ^c	2001	18- 65	H	111	0,45	6,52 ^d
Étude de la région de Québec / Canada ^c	2001	18-65	F	252	0,89	5,89 ^d
Étude de la région de Québec / Canada ^c	2001	18-39	H+F	104	0,63	5,89 ^d
Étude de la région de Québec / Canada ^c	2001	40-59	H+F	243	0,81	6,07 ^d
Étude de la région de Québec / Canada ^c	2001	≥ 60	H+F	16	0,75	3,65 ^d

n = taille de l'échantillon, IC = intervalle de confiance, H = hommes, F = femmes

^a NHANES III, Paschal et coll., 1998

^b CDC, 2015

^c INSPQ, 2004^b (Les données ont été converties en µg/g de créatinine à l'aide de la masse moléculaire de l'étain (118,7 g/mol) et de celle de la créatinine (113 g/mol).)

^d 97,5^e centile (Le 95^e centile n'était pas disponible.)

Annexe B : Calcul de l'équivalent de biosurveillance

B-1. Baryum

Résumé

Les concentrations urinaires de baryum ajustées en fonction de la créatinine pour les valeurs EB et EB_{PDD} ont été calculées à l'aide d'une méthode de bilan massique, avec l'équation suivante (selon Hays et coll., 2010) :

$$C_c = \frac{D \times p.c. \times F_{EU,masse}}{CE}$$

C_c = concentrations de baryum dans l'urine, sur 24 heures, ajustées en fonction de la créatinine; D = dose unitaire de baryum; $p.c.$ = poids corporel du groupe; F_{EU} = facteur d'excrétion du baryum par l'urine, d'après la masse; CE = taux d'excrétion de la créatinine sur 24 heures.

La valeur EB a été calculée à partir de la dose de référence (DRf) établie par l'EPA (US EPA, 2005). Une dose chronique de référence pour les effets non cancérogènes (DRf) de 0,2 mg/kg p.c./j a été calculée, sur la base d'une limite de confiance inférieure pour la dose de référence (BMDL₀₅) de 63 mg/kg p.c./j, établie à partir d'une étude avec l'eau potable sur 2 ans chez la souris, et dans laquelle un nombre accru de néphropathies associées aux produits chimiques a été observé chez les souris mâles (NTP 1994). Un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué pour tenir compte de la variabilité interspécifique (facteur de 10), de la variabilité intraspécifique (facteur de 10) et des limites de la base de données (facteur de 3). La valeur EB pour le baryum par voie urinaire, basée sur la valeur DRf chronique de l'EPA, est de 246 µg/g créatinine, et les détails sont présentés dans les tableaux B-1-1 et B-1-2 ci-dessous.

Tableau B-1-1 : Calcul de l'équivalent de biosurveillance pour l'urine (EB urinaire) pour une dose unitaire de baryum par voie orale, à l'aide de l'équation ci-dessus et une valeur $F_{EU} = 2,3 \%$

Groupe d'âge ^a	Poids corporel (kg) ^a	Excrétion de la créatinine sur 24 heures, g/j ^a	Concentrations de baryum dans l'urine, par rapport à la dose unitaire (mg/g créatinine par dose orale de 1 mg/kg) ^a
Enfants, 5-11	32	0,5	1,472
Adolescents, 11-16	57	1,2	1,093
Hommes, > 16	70	1,5	1,073
Femmes, > 16	55	1,2	1,054

Concentrations moyennes unitaires de baryum (C _C), tous les âges	-	-	1,173
--	---	---	-------

^a Tiré de Hayes et coll. 2010

Tableau B-1-2 : Étapes du calcul de la valeur EB_{PDD} et de la valeur EB urinaire pour le baryum, en utilisant la DRf chronique pour le baryum établie par l'EPA.

PDD (BMDL ₀₅), mg/kg/j	63
Facteur d'incertitude interspécifique	10
Valeur PDD équivalente pour les humains, mg/kg p.c./j	6,3
Valeur EB _{PDD} équivalente pour les humains, mg/g créatinine (valeur PDD équivalente pour les humains x C _C d'après le tableau C-1-1)	7,39 [=6,3 * 1,173]
Facteur d'incertitude intraspécifique – TK	3,162
Facteur d'incertitude intraspécifique – TD	3,162
Facteur d'incertitude additionnel	3
EB urinaire (mg/g créatinine)	0,246 [= (7,39)/ (3,162 * 3,162 * 3)]