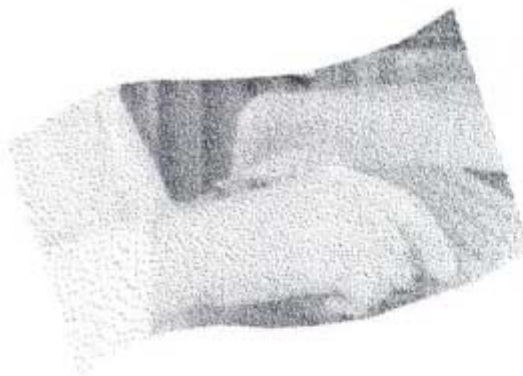


Quantification de la variabilité dans l'excrétion urinaire du mercure



ÉTUDES ET RECHERCHES

Ginette Truchon
Jules Brodeur
Daniel Drolet

Avril 2000

R-241

RAPPORT



IRSST
Institut de recherche
en santé et en sécurité
du travail du Québec

La recherche, pour mieux comprendre

L'Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) est un organisme de recherche scientifique voué à l'identification et à l'élimination à la source des dangers professionnels, et à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes. Financé par la CSST, l'Institut réalise et finance, par subvention ou contrats, des recherches qui visent à réduire les coûts humains et financiers occasionnés par les accidents de travail et les maladies professionnelles.

Pour tout connaître de l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par la CSST et l'Institut.

Les résultats des travaux de l'Institut sont présentés dans une série de publications, disponibles sur demande à la Direction des communications.

Il est possible de se procurer le catalogue des publications de l'Institut et de s'abonner à *Prévention au travail* en écrivant à l'adresse au bas de cette page.

ATTENTION

Cette version numérique vous est offerte à titre d'information seulement. Bien que tout ait été mis en œuvre pour préserver la qualité des documents lors du transfert numérique, il se peut que certains caractères aient été omis, altérés ou effacés. Les données contenues dans les tableaux et graphiques doivent être vérifiées à l'aide de la version papier avant utilisation.

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec

IRSST - Direction des communications
505, boul. de Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : (514) 288-1 551
Télécopieur: (514) 288-7636
Site internet : www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche en santé
et en sécurité du travail du Québec,

Quantification de la variabilité dans l'excrétion urinaire du mercure

ÉTUDES ET
RECHERCHES

Ginette Truchon,
Programme hygiène et toxicologie, IRSST

Jules Brodeur,
Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu, Université de Montréal

Daniel Brolet
Programme hygiène et toxicologie, IRSST

avec la collaboration de :

Thierry Petitjean-Roget,
Direction des opérations, IRSST

RAPPORT



Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca

Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site internet de l'IRSST.

Table des matières

Sommaire.....	iii
1. Introduction.....	1
2. Objectifs de recherche.....	1
3. Méthodes.....	1
3.1 Volontaires et prélèvements urinaires	1
3.2 Prélèvements et analyses biologiques.....	1
3.3 Analyses statistiques.....	2
3.4 Revue de la littérature.....	2
4. Résultats et discussion.....	2
4.1 Exactitude et précision se rapportant aux analyses effectuées.....	2
4.2 Excrétion urinaire du mercure	3
4.3 Influence de certains paramètres relatifs aux habitudes de vie ou autres facteurs pouvant influencer les niveaux de mercure urinaire excrétés chez les volontaires.	7
4.4 Facteurs influençant les niveaux urinaires de mercure.....	8
5. Conclusion	9
6. Remerciements	10
7. Références.....	11
<u>Annexe 1</u>	15
<u>Annexe 2</u>	23
<u>Annexe 3</u>	25

Sommaire

La prise de décision à l'égard du retrait préventif de la travailleuse enceinte ou allaitante exposée au mercure inorganique repose principalement sur la mesure du mercure urinaire. La valeur-seuil utilisée actuellement par les médecins du réseau public comme critère de retrait est de 2,0 nmol de mercure/mmol de créatinine. Cette valeur correspond au 90^e centile de la population témoin de femmes enceintes québécoises et non exposées sur le plan professionnel.

Les objectifs de cette étude sont, premièrement, de quantifier la variabilité intra-individuelle associée à l'excrétion urinaire du mercure et de déterminer, à partir de celle-ci, le nombre de prélèvements requis afin que les médecins puissent prendre une décision éclairée à l'égard du retrait préventif; le second objectif est de documenter les facteurs pouvant influencer les niveaux urinaires de mercure.

Vingt-deux femmes, âgées entre 20 et 45 ans et sans exposition professionnelle connue au mercure inorganique, ont été recrutées sur une base volontaire. Dix prélèvements urinaires ont été effectués chez chacune d'entre elles. Les prélèvements ont été recueillis le matin pendant deux semaines consécutives, du lundi au vendredi. Les concentrations urinaires de mercure et de créatinine ont été mesurées. La variation totale (analytique + biologique) de la mesure de l'excrétion urinaire du mercure a été quantifiée chez chacun des sujets de l'étude. À partir de cette variation, il a été possible de proposer en se basant sur une approche statistique, une stratégie concernant le nombre de prélèvements urinaires requis afin de prendre une décision éclairée.

La présente étude a permis d'évaluer que la variation intra-individuelle est de 0,23 nmol/mmol de créatinine (écart-type). Selon les concentrations de mercure urinaire mesurées, de un à trois prélèvements urinaires peuvent être requis afin de prendre une décision éclairée à l'égard du retrait préventif de la travailleuse enceinte ou allaitante exposée au mercure inorganique.

Afin de diminuer l'influence des variations diurnes observées dans l'excrétion urinaire du mercure, il est préférable que les prélèvements recueillis chez un même sujet soient toujours effectués à la même heure, lors de journées différentes.

La mesure du mercure urinaire n'est pas recommandée pour les travailleuses exposées depuis moins de six mois, puisque plusieurs mois peuvent être requis avant que cette mesure ne reflète de façon fiable l'exposition. De plus, pour tout résultat dépassant 2,0 nmol/mmol de créatinine, il est important de documenter la possibilité d'une exposition extra-professionnelle.

Une revue de la littérature effectuée dans les banques bibliographiques informatisées a permis d'identifier et de documenter les sources extra-professionnelles d'exposition au mercure inorganique. Les amalgames dentaires, l'alimentation, l'air et l'eau de boisson représentent la contribution principale à l'excrétion urinaire de mercure inorganique chez une population non exposée sur le plan professionnel. Toutefois, en raison de la relative stabilité de ces sources d'exposition, celles-ci n'affectent que très peu la variabilité de

cette mesure. Les situations susceptibles d'engendrer une augmentation significative des niveaux urinaires de mercure, sont une exposition au mercure suite à un bris de thermomètre ou de tout autre instrument de précision ainsi que l'utilisation de désinfectants, de rince-bouches, de gargarisants, de crèmes, de produits homéopathiques ou de peintures contenant du mercure organique. Un traitement à la pénicilline ou à ses dérivés peut provoquer une augmentation transitoire dans l'excrétion urinaire du mercure. Les adeptes de la gomme à mâcher peuvent également présenter des concentrations urinaires de mercure supérieures à ce qui est rencontré dans la population en général.

1. Introduction

La prise de décision à l'égard du retrait préventif de la travailleuse enceinte ou allaitante exposée au mercure inorganique repose principalement sur la mesure du mercure urinaire. La valeur-seuil utilisée actuellement par les médecins du réseau public comme critère de retrait est de 2,0 nmol de mercure/mmol de créatinine (Comtois, 1994; Vyskocil et coll., 1995). Cette valeur correspond au 90^e centile de la population témoin de femmes enceintes québécoises et non exposées sur le plan professionnel.

Selon la littérature, l'excrétion urinaire du mercure peut présenter des variations individuelles importantes. De plus, certaines sources extra-professionnelles d'exposition peuvent influencer les concentrations urinaires de mercure. Afin de permettre aux médecins de prendre une décision éclairée en matière de retrait préventif, il s'avère utile de quantifier la variabilité associée à l'excrétion urinaire du mercure et de documenter les facteurs pouvant influencer les niveaux urinaires.

2. Objectifs de recherche

Les objectifs de cette étude visent à quantifier la variabilité intra-individuelle totale (biologique + analytique) associée à la mesure du mercure inorganique urinaire chez un groupe de femmes, et de déterminer le nombre d'échantillons requis pour en arriver à une décision éclairée en ce qui a trait au retrait préventif de la travailleuse enceinte ou allaitante. Également, les sources extra-professionnelles d'exposition au mercure inorganique seront identifiées et documentées en terme d'importance.

3. Méthodes

3.1 Volontaires et prélèvements urinaires

Vingt-deux femmes, âgées entre 20 et 45 ans et sans exposition professionnelle au mercure inorganique, ont été recrutées, sur une base volontaire, au sein du personnel de l'IRSST. Les volontaires ayant participé à l'étude ont répondu à un court questionnaire portant sur différentes habitudes de vie ou sur certains autres facteurs pouvant influencer les niveaux de mercure urinaire (annexe 1).

3.2 Prélèvements et analyses biologiques

Dix prélèvements urinaires ont été effectués chez chacune des femmes ayant accepté de participer à l'étude. Les prélèvements ont été recueillis le matin, pendant deux semaines consécutives, du lundi au vendredi. Les urines ont été fractionnées en parties aliquotes de 2 mL, tel que requis pour l'analyse, et immédiatement congelées à -70°C. Les échantillons prélevés lors d'une même journée ont ensuite été décongelés quelques semaines plus tard puis tous analysés le même jour. Ainsi, les dix prélèvements correspondant au même individu ont été analysés lors de dix journées différentes. Ce protocole a été élaboré

ré dans le but de refléter les conditions dans lesquelles les différents prélèvements seront effectués puis analysés dans le cadre de l'application du critère de retrait visé par la présente étude.

Selon les procédures en vigueur dans les laboratoires de l'IRSST (IRSST, 1994), les résultats correspondant à des urines trop diluées (créatinine < 4,4 mmol/L) ou trop concentrées (créatinine > 26,5 mmol/L) n'ont pas été considérés dans les calculs. De plus, les données correspondant aux volontaires qui présentaient moins de cinq prélèvements acceptables selon ces critères n'ont pas été retenues pour l'évaluation de la variation. La variation intra-individuelle calculée à partir de ces données correspond à la somme de la variation biologique et de la variation analytique.

Les concentrations urinaires de mercure ont été déterminées par spectrométrie d'absorption atomique avec génération de vapeur froide selon une version modifiée de la méthode IRSST 67-1 (IRSST, 1996a). L'unique modification consiste en l'utilisation d'une lampe à décharge sans électrode plutôt que d'une lampe à cathode creuse tel que décrit dans la méthode originale. Les concentrations urinaires de créatinine ont été déterminées selon la méthode IRSST 163-2 (IRSST, 1996b).

3.3 Analyses statistiques

Les données recueillies ont été soumises à des analyses statistiques descriptives de même qu'à des analyses de variance (ANOVA) à un et deux critères. La normalité de la distribution des données a été évaluée à l'aide du test Omnibus de D'Agostino. L'homogénéité des variances intra-individuelles a été calculée à l'aide du test de Bartlett. L'approche de Leidel et Busch (1994) a été utilisée afin de proposer une stratégie concernant le nombre de prélèvements requis pour la prise de décision relativement au retrait préventif.

3.4 Revue de la littérature

Une revue de la littérature contenue dans les banques bibliographiques informatisées Medline et Toxline a également été effectuée afin d'identifier et de documenter les facteurs pouvant influencer les niveaux de mercure urinaire. Les informations recueillies serviront à identifier les facteurs d'exposition à considérer lors de la documentation clinique des dossiers de retrait préventif.

4. Résultats et discussion

4.1 Exactitude et précision se rapportant aux analyses effectuées

Les données relatives à la précision des méthodes utilisées pour la détermination du mercure et de la créatinine urinaires sont présentées à l'annexe 2.

4.2 Excrétion urinaire du mercure

Plusieurs études ont mis en évidence une variation diurne dans l'excrétion urinaire du mercure chez un même individu (Martin et coll., 1996; Araki et coll., 1983; Mason et Calder, 1994; Piotrowski et coll., 1975). Pour cette raison, les prélèvements ont tous été faits le matin, approximativement vers 10h00, tel que demandé aux volontaires de l'étude. De cette façon, il a été possible de minimiser l'impact de cette source de variation sur les résultats obtenus.

Les concentrations urinaires de mercure et de créatinine ont été déterminées pour les 220 échantillons urinaires prélevés (22 individus x 10 jours). Quarante échantillons ont dû être rejetés parce qu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion énumérés à la section 3.2. Les données provenant de trois individus présentant moins de 5 prélèvements acceptables selon ces critères, n'ont pas été considérés pour le calcul de la variation.

La répartition par centile des concentrations urinaires moyennes de mercure mesurées chez les sujets de l'étude est présentée au tableau 1. Les données individuelles sont présentées au tableau 2. L'analyse descriptive de ces données a permis, à l'aide du test Omnibus de D'Agostino (ce test mesure à la fois l'asymétrie et l'aplatissement des données), de vérifier la normalité de la distribution des données recueillies chez un même individu. Un test d'homogénéité de Bartlett entre sujets (valeur du test: 26,64; p: 0,1128) conclu à l'égalité des variances, ce qui justifie l'utilisation de la variance pondérée estimée pour l'ensemble des sujets pour le calcul du nombre de prélèvements. L'écart-type associé à la variation intra-individuelle estimée à partir de l'ensemble des données recueillies, suite à une analyse de variance pondérée, est de 0,23 nmol/mmol de créatinine (149 degrés de liberté; 95% IC: 0,21 – 0,26). En arrondissant cet écart à 0,3 pour tenir compte de l'incertitude et en adoptant ainsi une approche plus prudente, il est possible de calculer la précision associée à la moyenne calculée à partir du nombre d'échantillons recueillis chez une même personne (tableau 3).

Tableau 1 – Répartition par centile des concentrations urinaires de mercure

Centile	Mercure urinaire (nmol/mmol cr.)	Intervalle de confiance
10	0,19	(0,1-0,25)
25	0,38	(0,3-0,47)
50	0,65	(0,56-0,73)
75	0,95	(0,85-1,05)
90	1,38	(1,2-1,84)

Tableau 2 – Concentrations urinaires de mercure et variation intra-individuelle mesurées chez les sujets de l'étude

Sujet	n ¹	Mercure urinaire (nmol/mmol cr.) ²	Ecart-type
1	9	0,20	0,22
2	6	0,33	0,25
3	6	0,57	0,38
4	6	0,38	0,22
5	10	0,38	0,21
6	10	0,51	0,27
7	9	0,47	0,25
8	8	0,53	0,25
9	10	0,40	0,13
10	7	0,49	0,14
11	10	0,45	0,12
12	10	1,01	0,27
13	10	0,92	0,24
14	10	0,62	0,16
15	10	0,89	0,21
16	10	1,50	0,27
17	8	0,84	0,14
18	9	2,04	0,35
19	10	1,01	0,16
20	2	0,21	nc ³
21	2	0,61	nc
22	4	0,46	nc

¹ nombre de prélèvements retenus.

² moyenne arithmétique; nmol/mmol cr : nanomole/millimole de créatinine.

³ nc : non calculé, n<5.

Tableau 3 – Précision de la moyenne obtenue en fonction du nombre de prélèvements effectués.

n^1	Erreur type de la moyenne ²
1	0,300
2	0,212
3	0,173
4	0,150
5	0,134
6	0,122
7	0,113
8	0,106
9	0,100
10	0,095

¹ n : nombre de prélèvements

² erreur type = écart type / \sqrt{n}

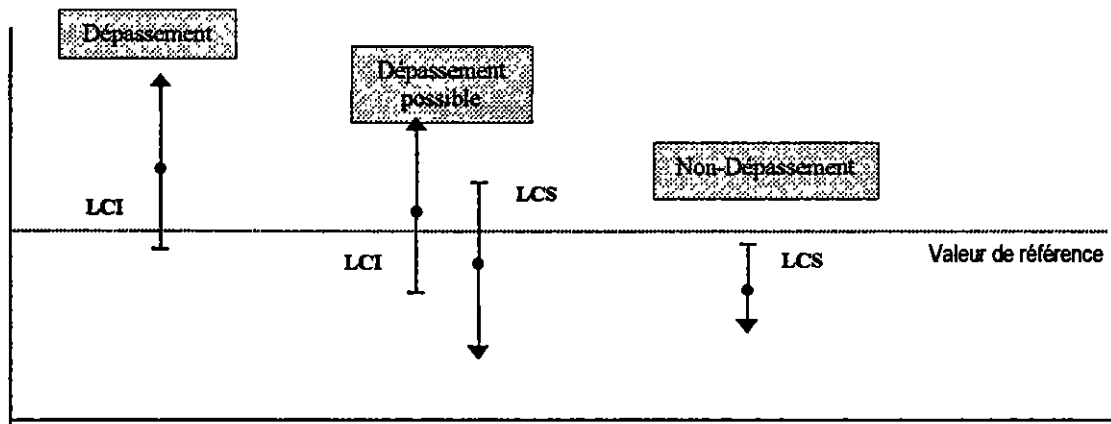
Approche statistique théorique

Le nombre d'échantillons requis afin de prendre une décision éclairée à l'égard du retrait préventif a été évalué en utilisant l'approche de Leidel et Busch (1994). Ces auteurs suggèrent, pour évaluer la conformité d'un résultat par rapport à une valeur de référence, d'utiliser les limites de confiance inférieure et supérieure (figure 1) de la façon suivante;

- i) Le législateur qui doit prouver hors de tout doute raisonnable que le résultat d'analyse correspond à un niveau se situant au dessus de la norme doit se référer à la limite de confiance inférieure (LCI). Ceci équivaut à vérifier, à l'aide d'un test de « t » unilatéral, l'hypothèse nulle que l'environnement est en conformité, versus l'alternative, qui est la non conformité.
- ii) L'employeur de son côté doit prouver hors de tout doute raisonnable que le résultat de la mesure effectuée est en conformité, c'est-à-dire que le niveau mesuré se situe en dessous de la norme. Ce dernier doit alors se référer à la limite de confiance supérieure (LCS), ce qui équivaut à vérifier, à l'aide d'un test de « t » unilatéral, l'hypothèse nulle que l'environnement est en non conformité, versus l'alternative, qui est la conformité.

Leidel et Busch (1994) proposent un modèle qui peut être appliqué à différents scénarios dont celui où un résultat unique doit être comparé à une valeur de référence. L'incertitude accompagnant cette valeur est attribuée à la variation associée à la procédure d'échantillonnage (CV connu). Ces auteurs illustrent leur méthode en utilisant des intervalles de confiance à 95%, mais d'autres alternatives sont évidemment possibles.

Figure 1 – Classification selon les limites de confiance unilatérales



Approche retenue

L'approche qui est suggérée est grandement inspirée du modèle de Leidel et Busch (1994), à l'exception faite que l'écart-type associé à la variation intra-individuelle (variation biologique + variation analytique) est utilisé comme coefficient d'incertitude. La même démarche (législateur versus employeur) est utilisée afin de déterminer si le niveau de mercure urinaire retrouvé chez une travailleuse se situe au dessous ou au dessus de la valeur de retrait, 2,0 nmol/mmol de créatinine. Spécifiquement, l'approche retenue suggère;

- i) d'utiliser un seuil de confiance de 50% pour fin de comparaison avec la LCS, ce qui signifie qu'un résultat unique égal ou supérieur à 2,0 nmol/mmol de créatinine est considéré comme non conforme, ce qui entraîne un avis de réaffectation de la travailleuse enceinte ou allaitante.
- ii) d'utiliser un seuil de confiance de 90% pour fin de comparaison à la LCI, ce qui entraîne, selon les données présentées au tableau 4, qu'un résultat unique de mercure urinaire inférieur ou égal à 1,6 nmol/mmol de créatinine (valeur arrondie) est jugé conforme et qu'un premier résultat situé entre 1,6 et 2,0 nmol/mmol de créatinine, demande une ou plusieurs mesures supplémentaires. Dans un but pratique, il n'est pas souhaitable de continuer ainsi indéfiniment jusqu'à ce que la moyenne obtenue soit statistiquement jugée conforme ou non. Pour pallier à cette situation, nous proposons, que pour tout résultat situé entre 1,6 et 2,0, deux autres prélèvements soient effectués lors de journées consécutives. La moyenne de ces trois résultats est ensuite comparée à la troisième ligne du tableau 4 (n=3). Ainsi, tout résultat (moyenne) inférieur ou égal à 1,8 est jugé conforme, tandis que tout résultat (moyenne) supérieur à 1,8 est jugé non conforme et implique un avis de réaffectation de la travailleuse. Les données correspondant à des seuils de confiance de 95% et 80% sont également présentées au tableau 4 à titre indicatif.

Tableau 4 – Nombre de prélèvements requis en fonction du premier résultat de mercure urinaire

n ¹	Concentration (moyenne) de mercure urinaire ² (nmol/mmol de créatine)		
	α : 0.05	α : 0.10	α : 0.20
1	1.51	1.62	1.75
2	1.65	1.73	1.82
3	1.72	1.78	1.85
4	1.75	1.81	1.87
5	1.78	1.83	1.89
6	1.8	1.84	1.90
7	1.81	1.85	1.90
8	1.83	1.86	1.91
9	1.84	1.87	1.92
10	1.84	1.88	1.92

¹ n : nombre de prélèvements

² concentration de mercure urinaire (ou moyenne en-dessous de laquelle le résultat est jugé conforme)

4.3 Influence de certains paramètres relatifs aux habitudes de vie ou autres facteurs pouvant influencer les niveaux de mercure urinaire excrétés chez les volontaires.

Des sources ponctuelles d'exposition au mercure peuvent contribuer à la variabilité intra-individuelle. Un questionnaire a été utilisé afin de recueillir des informations sur certains facteurs pouvant causer une augmentation transitoire des concentrations de mercure urinaire chez les sujets de l'étude.

Les paramètres considérés sont l'âge (moyenne : 35 ans, étendue : 25-43), les expositions extra-professionnelles au mercure inorganique (un sujet a rapporté une exposition extra-professionnelle possible au mercure suite au bris d'un thermomètre), les visites récentes chez le dentiste (un individu a effectué deux visites chez le dentiste comportant la restauration d'amalgames contenant du mercure; une visite a eu lieu la semaine précédant la période de collecte urinaire et la deuxième a eu lieu durant cette période), l'utilisation de rince-bouche, gargarisant ou autres produits susceptibles de contenir des composés organomercuriels (douze personnes ont utilisé de façon occasionnelle ou régulière des rince-bouches ou des pastilles) et la consommation de poisson (le nombre de repas contenant un met à base de poisson consommé pendant les deux semaines de collecte urinaire variait de 0 à 7 selon les individus). Suite à des analyses de variance pondérée, aucun des paramètres étudiés ne s'est avéré influencer de façon significative les concentrations de mercure urinaire mesurées dans cette étude. C'est un fait que les conditions susceptibles d'influencer de façon importante les niveaux urinaires de mercure ont été rarement rencontrées au sein du groupe de volontaires ayant participé à l'étude. Ces résultats nous permettent de conclure que la variation mesurée dans cette étude est représentative de la

variabilité totale (incluant la variabilité analytique) que l'on pourrait rencontrer dans la population en général.

4.4 Facteurs influençant les niveaux urinaires de mercure

La mesure du mercure urinaire reflète l'exposition des derniers mois. Sa demi-vie est de l'ordre de 40 jours (Lauwerys et Hoet, 1993). Chez des individus nouvellement exposés, l'excrétion urinaire n'est pas un reflet fiable de l'exposition; il y a une période de latence au cours de laquelle l'organisme accumule une certaine quantité de mercure, principalement au niveau du rein (Sandborgh-Englund et coll., 1998; Barregard et coll., 1996). Ainsi, lorsque les niveaux d'exposition sont faibles, il faut attendre parfois jusqu'à six mois, après le début de l'exposition, avant que l'état d'équilibre ne soit atteint entre l'absorption et l'excrétion urinaire du mercure (Nakaaki et coll., 1978).

Selon l'OMS (1991), les principales sources d'exposition extra-professionnelle menant à l'excrétion urinaire de mercure inorganique (nmoles de mercure retenues chez un adulte/jour) sont les amalgames dentaires (15-85 nmoles/jour, mercure sous forme élémentaire) et l'alimentation (1,3 nmole/jour – diète sans poisson; 0,21 nmol/jour – diète contenant du poisson, mercure sous la forme inorganique). L'air (0,13 nmole/jour) et l'eau de boisson (0,02 nmole/jour) sont également des sources, beaucoup moins importantes cependant, d'exposition au mercure.

Le mercure qui se retrouve dans le poisson se présente principalement sous la forme de dérivés organiques (80 % méthylmercure). Ces dérivés sont éliminés surtout dans les fèces et très peu dans l'urine (Lauwerys, 1990). La méthode utilisée par les laboratoires de l'IRSST mesure le mercure inorganique de façon spécifique, ce qui élimine toute interférence de la part des composés organiques du mercure qu'ils soient de source alimentaire ou autre. Une très faible partie du mercure contenu dans le poisson est sous la forme inorganique, laquelle peut être éliminée dans les urines. Par ailleurs, une partie du mercure organique peut être biotransformée et éliminée dans les urines sous la forme inorganique. Ces contributions sont en général négligeables et la consommation de poisson influence donc très peu les concentrations urinaires de mercure inorganique (Langworth et coll., 1991; OMS, 1991; Trepka et coll., 1997).

D'autres études confirment également la contribution mineure de l'air, de l'eau de boisson et de la consommation de poissons sur les concentrations urinaires de mercure inorganique (Langworth et coll., 1991; Skare et coll., 1990b; Trepka et coll., 1997).

Plusieurs études rapportent que le nombre de surfaces d'amalgames est le facteur qui influence le plus les concentrations de mercure mesurées chez des individus sans exposition sur le plan professionnel (Langworth et coll., 1991; Akesson et coll., 1991; Skare et coll., 1990a; Trepka et coll., 1997; Clarkson et coll., 1988). Une relation linéaire existe entre le nombre de surfaces d'amalgames et les concentrations urinaires de mercure. Selon les données rapportées par Langworth et coll. (1991), un individu ayant 20 surfaces d'amalgames présenterait un niveau urinaire de mercure de l'ordre de 0,7 nmol/mmol de

créatinine. Évidemment ces données doivent être interprétées avec prudence puisqu'elles peuvent être soumises à de très grandes variations.

Le fait de mâcher de la gomme semble influencer de façon significative les concentrations de mercure urinaire (Skare et coll., 1990b; Sällsten et coll., 1996). Selon Sällsten (1996), 18 sujets ayant utilisé en moyenne dix gommes de nicotine par jour, pendant les 27 derniers mois précédant l'étude, présentaient un niveau urinaire de mercure moyen de 6,5 nmol/mmol de créatinine comparé à 1,2 nmol/mmol de créatinine pour le groupe contrôle présentant des caractéristiques similaires en ce qui concerne l'âge et le nombre d'amalgames.

Une augmentation de l'excrétion urinaire du mercure inorganique peut également être observée suite à l'exposition à certains désinfectants, rince-bouche, gargarisants, crèmes ou peintures contenant du mercure inorganique ou des composés organo-mercuriels pouvant être biotransformés en mercure inorganique (Lauwerys et coll., 1977; Clarkson et coll., 1988; Desbaumes, 1973; Balluz et coll., 1997; Agocs et coll., 1990). Certains médicaments chinois peuvent également contenir des quantités importantes de mercure (Kang-Yum et Oransky, 1992). Santé Canada recommandait récemment (La Presse, 13 novembre 1998) de ne pas utiliser le produit *Strongly Pill of Dental Protection*, fabriqué par la société China Medicine and Health Products Import and Export Corp., car ce dernier peut contenir de fortes quantités de mercure. Selon la Direction générale de la protection de la santé (Santé Canada), plusieurs autres produits disponibles au Canada, surtout des produits homéopathiques, contiennent du mercure (annexe 3). L'utilisation de ces substances peut contribuer à augmenter les concentrations de mercure urinaire. Le bris d'instrument de précision contenant du mercure (ex. thermomètre) peut également constituer une source d'exposition. L'effet chélateur associé à un traitement à la pénicilline ou à ses dérivés peut entraîner une augmentation transitoire dans l'excrétion urinaire du mercure (Suzuki et coll., 1976).

5. Conclusion

Selon les niveaux de mercure urinaire retrouvés, de un à trois prélèvements urinaires peuvent être requis afin de prendre une décision éclairée à l'égard du retrait préventif de la travailleuse enceinte ou allaitante exposée au mercure inorganique (tableau 4). Le nombre de prélèvements requis, tel que présenté dans cette étude, a été calculé en considérant la variation intra-individuelle moyenne associée à la mesure du mercure urinaire selon le protocole décrit dans cette étude.

Afin de diminuer l'influence des variations diurnes observées dans l'excrétion urinaire du mercure, il est préférable que les prélèvements recueillis chez un même sujet soient toujours effectués à la même heure, lors de journées différentes. De plus, la mesure du mercure urinaire n'est pas recommandée pour les travailleuses exposées depuis moins de six mois, puisque plusieurs mois peuvent être requis avant que cette mesure ne reflète de façon fiable l'exposition. L'évaluation de l'exposition de la travailleuse devrait alors se baser sur des données de surveillance environnementale ainsi que sur un questionnaire por-

tant sur les activités et les habitudes de travail. Ces outils devraient être utilisés même lorsque la mesure biologique est acceptable.

De façon générale, les amalgames dentaires, l'alimentation, l'air et l'eau de boisson représentent la contribution principale à l'excrétion urinaire de mercure chez une population non exposée sur le plan professionnel. Toutefois, en raison de la relative stabilité de ces sources d'exposition, celles-ci affectent très peu la variabilité de cette mesure. Les situations susceptibles d'engendrer une augmentation significative des niveaux urinaires de mercure sont l'exposition au mercure suite à un bris de thermomètre ou de tout autre instrument de précision, ainsi que l'utilisation de désinfectants, de rince-bouche, de gargarisants, de crèmes, de produits homéopathiques (voir la liste des substances disponibles au Canada - annexe 3). Certaines peintures contiennent également du mercure organique pouvant être biotransformé en mercure inorganique. Un traitement à la pénicilline ou à ses dérivés peut provoquer une augmentation transitoire dans l'excrétion urinaire du mercure. Les adeptes de la gomme à mâcher peuvent également présenter des concentrations urinaires de mercure supérieures à ce qui est rencontré dans la population en général.

6. Remerciements

Les auteurs remercient sincèrement toutes les personnes ayant participé à la réalisation de cette étude, tout particulièrement les volontaires impliquées, M. Ben Armstrong, pour le support statistique, ainsi que les techniciennes de l'IRSST qui ont collaboré activement aux échantillonnages et aux analyses toxicologiques.

7. Références

- Agocs, M.M., Etzel, R.A., Parrish, R.G., Paschal, D.C., Campagna, P.R., Cohen, D.S., Kilbourne, E.M. et Hesse, J.L. Mercury Exposure from Interior Latex Paint. *New Engl. J. Med.* **323** : 1096-1101, 1990.
- Akesson, I., Schutz, A., Attewell, R., Skerfving, S. et Glantz, P.-O. Status of Mercury and Selenium in Dental Personnel : Impact of Amalgam Work and Own Fillings. *Arch. Environ. Health* **46**(2) : 102-109, 1991.
- Araki, S., Murata, K. et Yokoyama, K. Circadian Rhythms in the Urinary Excretion of Metals and Organic Substances in «Healthy» Men. *Arch. Environ. Health* **38** :360-366, 1983.
- Balluz, L., Philen, R.M., Sewell, C.M., Voorhees, R.E., Falter, K.H. et Paschal, D. Mercury Toxicity Associated with a Beauty Lotion, New Mexico (letter to the editor). *Int. J. Epidemiol.* **26**(5) : 1131-1132, 1997.
- Barregard, L., Quelquejeu, G., Sällsten, G., Haguenoer, J.M. et Nise, C. Dose-dependent Elimination Kinetics for Mercury in Urine : Observations in Subjects with Brief but High-level Exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **68** : 345-348, 1996.
- Clarkson, T.W., Friberg, L. et Hursh, J.B. The Prediction of Intake of Mercury Vapor from Amalgams. In : *Biological Monitoring of Toxic Metals*, p.246-264. T.W. Clarkson, L. Friberg, G.F. Nordberg et P.A Sanger, eds. Plenum Press, New York, 1988.
- Comtois, G. Proposition d'une valeur biologique de référence pour signaler une exposition professionnelle significative au mercure chez les assistantes dentaires. Actes du 16^e Congrès de l'Association pour l'hygiène industrielle au Québec, 1994.
- Desbaumes, P. Pseudo-hydrargyrisme dû à certains médicaments (enquêtes toxicologiques parmi le personnel exposé et erreur de diagnostic). *Arch. Mal. Prof.* **34**(6) : 372-376, 1973.
- IRSST. *Guide de surveillance biologique – Prélèvement et interprétation des résultats*, 4^e édition, IRSST, Montréal, 1994.
- IRSST. Détermination du mercure urinaire. Méthode analytique no. 67-1, IRSST, Montréal, 1996a.
- IRSST. Détermination de la créatinine urinaire. Méthode analytique no. 163-2, IRSST, Montréal, 1996b.
- Kang-Yum, E. et Oransky, S. Chinese Patent Medicine As a Potential Source of Mercury Poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.* **34**(3) : 235-238, 1992.

Langworth, S., Elinder, C.-G., Göthe, C.-J. et Vesterberg, O. Biological Monitoring of Environmental and Occupational Exposure to Mercury. *Int. Arch. Environ. Health* 63 : 161-167, 1991.

Lauwerys, R., Roels, H., Buchet, J.P. et Bernard, A. Non-Job Related Increased Urinary Excretion of Mercury. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39 : 33-36, 1977.

Lauwerys, R. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*, 3^e édition, Masson, Paris, 1990.

Lauwerys, R. et Hoet, P. *Industrial Chemical Exposure – Guidelines for Biological Monitoring*, 2^e édition, Lewis Publishers, London, 1993.

Leidel, N.A. and Busch, K.A. Statistical design and data analysis requirements. *Patty's Industrial Hygiene and toxicology*, vol. 3, 3^e édition, Cralley and Cralley, p.453, 1994.

OMS. Environmental Health Criteria 118 : Inorganic Mercury. Geneva, Switzerland : OMS, 1991.

Martin, M.D., Mc Cann, T., Naleway, C., Woods, J.S., Leroux, B.G. et Bollen, A-M. The Validity of Spot Urine Samples for Low-Level Occupational Mercury Exposure Assessment and Relationship to Porphyrin and Creatinine Excretion Rates. *J. Pharmacol. Experim. Therap.* 277(1) : 239-244, 1996.

Mason, H. et Calder, I.M. The Correction of Urinary Mercury Concentrations in Untimed, Random Urine Samples. *Occup. Environ. Med.* 51 : 287, 1994.

Nakaaki, K., Fukabori, S. et Tada, O. On the Evaluation of Mercury Exposure – A Proposal of the Standard Value for Health Care of Workers. *J. Sci. Labour* 54 :1-8, 1978.

Piotrowski, J.K., Trojanowska, B. et Mogilnicka, E.M. Excretion Kinetics and Variability of Urinary Mercury in Workers Exposed to Mercury Vapor. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 35 : 245-256, 1975.

Sällsten, G., Thorén, J., Barregard, L., Schutz, A. et Skarping, G. Long-term Use of Nicotine Chewing Gum and Mercury Exposure from Dental Amalgam Fillings. *J. Dent. Res.* 75(1) : 594-598, 1996.

Sandborgh-Englund, G., Elinder, C-G., Johanson, G., Lind, B., Skare, I. et Ekstrand, J. The Absorption, Blood Levels, and Excretion of Mercury after a Single Dose of Mercury Vapor in Humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 150 : 146-153, 1998.

Skare, I. et Engqvist, A. Urinary Mercury Clearance of Dental Personnel after a Long-term Intermission in Occupational Exposure. *Swed. Dent. J.* 14 : 255-259, 1990a.

Skare, I., Bergström, T., Engqvist, A. et Weiner, J.A. Mercury Exposure of Different Origins among Dentists and Dental Nurses. *Scand. J. Work Environ. Health* 16 : 340-347, 1990b.

Suzuki, T., Shishido, S. et Ishihara, N. Different Behaviour of Inorganic and Organic Mercury in Renal Excretion with Reference to Effects of D-Penicillamine. *Br. J. Ind. Med.* 33 : 88-91, 1976.

Trepka, M.J., Heinrich, J., Krause, C., Schulz, C., Wist, M., Popescu, M. et Wichmann, H.-E. Factors Affecting Internal Mercury Burdens among Eastern German Children. *Arch. Environ. Health* 52(2) : 134-138, 1997.

Vyskocil, A., Viau, C. et Brodeur, J. Effets du mercure métallique sur les femmes enceintes et allaitantes. Rapport présenté à la CSST. Département de médecine du travail et d'hygiène du milieu, Université de Montréal, janvier 1995.

Annexe 1

Questionnaire

VARIABILITÉ DANS L'EXCRÉTION URINAIRE DU MERCURE

Questionnaire - partie I

1- Informations générales

Nom de famille: _____ Prénom: _____

Age: _____

Sexe: _____

Profession: _____

Date de participation: Début: _____ Fin: _____

2- Exposition au mercure

Pendant le dernier mois, avez-vous eu des contacts cutanés avec le mercure liquide (ex: thermomètre) ou avez-vous été exposé à des vapeurs de mercure ? (ex: mercure liquide répandu dans une pièce).

Oui

Non

Si oui, précisez la nature et la date de l'exposition. _____

Pendant le dernier mois, avez-vous effectué une visite chez votre dentiste ?

Oui

Non

Si oui, avez-vous subi une restauration dentaire impliquant des amalgames au mercure ou vous a-t-on enlevé un vieil amalgame contenant du mercure (plombage gris) ?

Oui

Non

Si oui, indiquez la date de(s) visite(s) _____

3- Consommation de médicaments

Pendant le dernier mois, avez-vous suivi un traitement à la pénicilline ?

Oui

Non

Si oui, précisez la nature et les dates de ce traitement. _____

Pendant le dernier mois, avez-vous utilisé un rince-bouche ou des pastilles. (Il est possible que certains de ces produits contiennent des composés organomercuriels.)

Oui

Non

Si oui, précisez le nom du produit et les dates d'utilisation. _____

VARIABILITÉ DANS L'EXCRÉTION URINAIRE DU MERCURE**Questionnaire - partie II**

Nom de famille: _____ Prénom: _____

Journal alimentaire

Quelle-est votre consommation hebdomadaire habituelle de poissons ?

Aucun repas: _____

1 repas _____

2 à 3 repas: _____

4 repas et plus: _____

Avez-vous consommé des poissons lors des deux derniers jours ?

Oui Non

Si oui, précisez le type de poisson et les quantités consommées. _____

Jour 6 Type de poisson _____

Quantité _____

Jour 7 Type de poisson _____

Quantité _____

Jour 8 Type de poisson _____

Quantité _____

Jour 9 Type de poisson _____

Quantité _____

Jour 10 Type de poisson _____

Quantité _____

Jour 11 Type de poisson _____

Quantité _____

Jour 12 Type de poisson _____

Quantité _____

VARIABILITÉ DANS L'EXCRÉTION URINAIRE DU MERCURE**Questionnaire - Partie III**

Nom de Famille: _____

Prénom: _____

Pendant la période de cueillette urinaire, avez-vous :

	Oui	Non
été en contact avec le mercure liquide ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
été exposé à des vapeurs de mercure ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
effectué une visite chez le dentiste ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
suivi un traitement aux antibiotiques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
utilisé un rince-bouche ou des pastilles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si vous avez répondu oui à une ou plusieurs de ces questions, précisez la nature des événements ainsi que les dates correspondantes. _____

MERCI DE VOTRE GÉNÉREUSE CONTRIBUTION.

Annexe 2

Précision analytique

Précision de la méthode pour la détermination du mercure urinaire avec lampe à décharge sans électrode

Concentrations testées (nmol/L)	CV jour ¹ (%)	CV jour en jour ² (%)
7,8	12	6,6
25	3,9	7,4

Précision de la méthode pour la détermination de la créatinine urinaire

Concentrations testées (mmol/L)	CV jour ¹ (%)	CV jour en jour ² (%)
5,0	2,6	2,3
12	1,7	3,4
22	1,5	2,6

¹ CV jour : Cinq fractions aliquotes d'un même échantillon d'urine sont soumises à l'ensemble de la procédure et ce, le même jour.

² CV jour en jour : Cinq fractions aliquotes d'un même échantillon d'urine sont soumises à l'ensemble de la procédure, mais à des journées différentes, avec une nouvelle courbe étalon à chaque jour.

Annexe 3

**Produits contenant du mercure
(Tel que fourni par Santé Canada)**

Marketed Products with Ingredients Beginning with MERCU

1/20/98

Brand Name	DIN	Company Name	Active Ingredient	Strength	Route	Form
CINNABARIS 4CH - 30CH	00671355	BOIRON LABORATOIRES	MERCURIC SULFIDE RED	4 CH/CH	ORAL	TABLET
EUPHORBIIUM NOSE SPRAY	01978721	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	CALCIUM SULFIDE CRUDE	10 X/X	NASAL	AEROSOL (WITHOUT PROPELLANTS)
			EUPHORBIA	4 X/X	NASAL	AEROSOL (WITHOUT PROPELLANTS)
			GLANDULAR EXT HOMEOPATHIC	8 X/X	NASAL	AEROSOL (WITHOUT PROPELLANTS)
			LUFFA OPERCULATA	2 X/X	NASAL	AEROSOL (WITHOUT PROPELLANTS)
			MERCURIC IODIDE	6 X/X	NASAL	AEROSOL (WITHOUT PROPELLANTS)
			PULSATILLA	2 X/X	NASAL	AEROSOL (WITHOUT PROPELLANTS)
			SILVER NITRATE	10 X/X	NASAL	AEROSOL (WITHOUT PROPELLANTS)
HOBON DM	00635359	HOBON	CADMIUM SULFIDE	9 X/X	ORAL	LIQUID
			CUPRIC SULFATE BASIC	9 X/X	ORAL	LIQUID
			LACTIN	9 X/X	ORAL	LIQUID
			LEAD ACETATE	9 X/X	ORAL	LIQUID
			LEEK	9 X/X	ORAL	LIQUID
			LENTIL	9 X/X	ORAL	LIQUID
MERCURIUS DROPS C6-C1000	00766674	D.L. THOMPSON HOMEOPATHIC SUPPLIE LTD.	MERCURIC CHLORIDE	9 X/X	ORAL	LIQUID
			MERCURY	6 C/C	ORAL	DROP

PRODUCTS CONTAINING MERCURY

12/22/98

DIN	Brand Name	No. of A.I.	Active Ingredient	Strength Value	Company Name	Status	Status Date	Route of Administration	Pharmaceutical Form	Class	Schedule
02189410	APIS/HELLADONNA CUM MERCURIALIS PELLETT-PVR	3	DOG'S MERCURY	5 D	WALA HEILMITTEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	14-Apr-1998	ORAL	POWDER	HUMAN	HOMEOPATHIC
02230107	ARNICA-HEEL-COMP DROPS	14	DOG'S MERCURY	3 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
02203537	FORMULA MBC OINTMENT	3	DOG'S MERCURY	1 X	WELEDA INC.	MARKETED (NOTIFIED)	21-Apr-1998	TOPICAL	ointment	HUMAN	HOMEOPATHIC
02232604	HELLSALBE OINTMENT	5	DOG'S MERCURY	1 D	WELEDA AG	MARKETED (NOTIFIED)	04-Mar-1998	TOPICAL	ointment	HUMAN	HOMEOPATHIC
02232719	MERCURIALIS COMP. UNOT.	3	DOG'S MERCURY	1 D	WALA HEILMITTEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	10-Apr-1998	TOPICAL	ointment	HUMAN	HOMEOPATHIC
02234610	MERCURIALIS PERENNIS	1	DOG'S MERCURY	1 X	DOLIOS CANADA INC.	MARKETED (NOTIFIED)	01-Jan-1998	ORAL	GLOBULES	HUMAN	HOMEOPATHIC
		1	DOG'S MERCURY	1 X				ORAL	GRANULE	HUMAN	HOMEOPATHIC
		1	DOG'S MERCURY	4 X				ORAL	LIQUID	HUMAN	HOMEOPATHIC
02234855	MERCURIALIS PERENNIS	1	DOG'S MERCURY	1 X	STANDARD HOMEOPATHIC CANADA INC.	MARKETED (NOTIFIED)	11-Nov-1997	ORAL	LIQUID	HUMAN	HOMEOPATHIC
		1	DOG'S MERCURY	1 X				ORAL	PELLET (ORAL)	HUMAN	HOMEOPATHIC
02236083	MERCURIALIS PERENNIS	1	DOG'S MERCURY	1 X	BOIRON CANADA INC.	MARKETED (NOTIFIED)	28-Jan-1998	ORAL	TABLET	HUMAN	HOMEOPATHIC
		1	DOG'S MERCURY	1 DH				ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
		1	DOG'S MERCURY	1 DH				ORAL	GLOBULES	HUMAN	HOMEOPATHIC
		1	DOG'S MERCURY	1 DH				ORAL	GRANULE	HUMAN	HOMEOPATHIC
02237610	MERCURIALIS PERENNIS OINTMENT	1	DOG'S MERCURY	1 D	WELEDA AG HEILMITTELWERKHE	MARKETED (NOTIFIED)	04-Apr-1998	TOPICAL	ointment	HUMAN	HOMEOPATHIC
00766674	MERCURIUS DROPS C6 C1000	1	MERCURY	6 C	D. L. THOMPSON HOMEOPATHIC SUPPLIES LTD.	MARKETED (NOTIFIED)	31-Dec-1988	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
02233244	UNDA 258	7	DOG'S MERCURY	4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC.	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
		7	DOG'S MERCURY	4 X				ORAL	GRANULE	HUMAN	HOMEOPATHIC
		7	DOG'S MERCURY	4 X				ORAL	LIQUID	HUMAN	HOMEOPATHIC
		7	DOG'S MERCURY	4 X				ORAL	PELLET (ORAL)	HUMAN	HOMEOPATHIC
00990573	BAG BALM DILATORS	7	DOG'S MERCURY	4 X	DR A C DANIELS CO LTD.	MARKETED (NOTIFIED)	31-Dec-1951	ORAL	TABLET	HUMAN	HOMEOPATHIC
		1	MERCURY	005 %				TEAT DILATOR	TEAT DILATOR	VETERIN	OTC
00990565	BAG BALM OINTMENT	1	MERCURY	005 %	DR A C DANIELS CO LTD	MARKETED (NOTIFIED)	31-Dec-1951	TOPICAL	ointment	VETERIN	OTC

DEC-22-98 10 28 FROM SUBM. P INFO. POLICY DIV.

0109417284

PRODUCTS CONTAINING MERCURY

12/22/98

DIN	Brand Name	No. of A.I.	Active Ingredient	Strength Value	Company Name	Status	Status Date	Route of Administration	Pharmaceutical Form	Class	Schedule
02189410	APIS/BELLADONNA CUM MERCURIALIS PELLETT-PWR	3	APIS MELLIFICA	5 D	WALA HEILMITTEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	14-Apr-1998	ORAL	POWDER	HUMAN	HOMEOPATHIC
02230107	ARNICA-HEEL COMP DROPS	14	BELLADONNA DOG'S MERCURY APIS MELLIFICA	4 D 5 D 4 D	WALA HEILMITTEL GMBH WALA HEILMITTEL GMBH BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED)	14-Apr-1998 14-Apr-1998 19-Nov-1996	ORAL ORAL ORAL	POWDER POWDER DROP	HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
			ARNICA MONTANA L.	3 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			BAPTISIA TINCTORIA	4 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			BENZOIC ACID	3 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			BRYONIA	4 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			COLCHICUM AUTUMNALE	4 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			DOG'S MERCURY	3 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			DULCAMARA	4 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			ECHINACRA ANGUSTIFOLIA	3 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			EUCCALYPTUS	4 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			EUPATORIUM CANADENSE	4 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			POISON OAK	6 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			SOLANUM NIGRUM	3 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			TOMATO	3 D	BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	MARKETED (NOTIFIED)	19-Nov-1996	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
02203537	FORMULA MBC OINTMENT	3	BALSAM PERU	1 X	WELEDA INC.	MARKETED (NOTIFIED)	21-Apr-1998	TOPICAL	OINTMENT	HUMAN	HOMEOPATHIC
			CALENDULA OFFICINALIS	1 X	WELEDA INC.	MARKETED (NOTIFIED)	21-Apr-1998	TOPICAL	OINTMENT	HUMAN	HOMEOPATHIC
02232604	HEEL-SALBE OINTMENT	5	DOG'S MERCURY ANTIMONY BALSAM PERU CALENDULA OFFICINALIS	1 X 3 D 2 D 2 D	WELEDA INC WELEDA AG HEILMittelWERK BETRIEBE HEILMittelWERK BETRIEBE HEILMittelWERK BETRIEBE	MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED)	21-Apr-1998 04-Mar-1998 04-Mar-1998 04-Mar-1998	TOPICAL TOPICAL TOPICAL TOPICAL	OINTMENT OINTMENT OINTMENT OINTMENT	HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC

PRODUCTS CONTAINING MERCURY

12/22/98

DIN	Brand Name	No of A.I.	Active Ingredient	Strength Value	Company Name	Status	Statute Date	Route of Administration	Pharmaceutical Form	Class	Schedule
02232604	HBILSALBE OINTMENT	5	DOG'S MERCURY	1 D	WELEDA AG	MARKETED (NOTIFIED)	04-Mar-1998	TOPICAL	OINTMENT	HUMAN	HOMEOPATHIC
02232719	MERCURIALIS COMP. UNGT	3	RESINA LARICIS ALLIUM CEPA	2 D 1 D	WELEDA AG HEILMITTELFABRIK HEILMITTELWERK	MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED)	04-Mar-1998 10-Apr-1998	TOPICAL TOPICAL	OINTMENT OINTMENT	HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
02234610	MERCURIALIS PERENNIS	1	DOG'S MERCURY	1 D 1 X	WALA HEILMITTEL GMBH WALA HEILMITTEL GMBH DOLISOS CANADA INC.	MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED)	10-Apr-1998 10-Apr-1998 05-Jan-1998	TOPICAL ORAL	OINTMENT GLOBULES	HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
02234855	MERCURIALIS PERENNIS	1	DOG'S MERCURY	1 X	STANDARD HOMEOPATHIC CANADA INC	MARKETED (NOTIFIED)	11-Nov-1997	ORAL	GRANULE LIQUID LIQUID	HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
02236083	MERCURIALIS PERENNIS	1	DOG'S MERCURY	1 DH	BOIRON CANADA INC.	MARKETED (NOTIFIED)	28-Jul-1998	ORAL	PELLET (ORAL) TABLET DROP	HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
02232610	MERCURIALIS PERENNIS OINTMENT	1	DOG'S MERCURY	1 D	WELEDA AG HEILMITTELFABRIK	MARKETED (NOTIFIED)	04-Apr-1998	TOPICAL	GRANULES OINTMENT	HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
00766674	MERCURIUS DROPS C6-C1000	1	MERCURY	6 C	D L THOMPSON HOMEOPATHIC SUPPLIES LTD	MARKETED (NOTIFIED)	31-Dec-1988	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
0223244	UNDA 258	7	BERBERIS VULGARIS	4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC.	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	DROP	HUMAN	HOMEOPATHIC
			BOLDO	4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	GRANULE LIQUID PELLET (ORAL)	HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
			BRYONIA	4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC.	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	TABLET DROP GRANULE	HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
			DOG'S MERCURY	4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	PELLET (ORAL) TABLET DROP	HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
				4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	GRANULE LIQUID PELLET (ORAL)	HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC

PRODUCTS CONTAINING MERCURY

12/22/98

DIN	Brand Name	No. of A.I.	Active Ingredient	Strength Value	Company Name	Status	Status Date	Route of Administration	Pharmaceutical Form	Class	Schedule
0233244	UNDA 258	7	DOD'S MERCURY GOLDEN ROD	4 X 4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC. SEROYAL INTERNATIONAL INC.	MARKETED (NOTIFIED) MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998 06-Apr-1998	ORAL ORAL	TABLET DROP ORANULE LIQUID PELLET (ORAL) TABLET DROP	HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
			HYDRASIS CANADENSIS	4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC.	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	ORANULE LIQUID PELLET (ORAL) TABLET DROP	HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
			LYCOPODIUM CLAYATUM	4 X	SEROYAL INTERNATIONAL INC.	MARKETED (NOTIFIED)	06-Apr-1998	ORAL	ORANULE LIQUID PELLET (ORAL) TABLET DROP	HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN HUMAN	HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC HOMEOPATHIC
00090573	BAG BALM DILATORS	1	MERCURY	.005 %	DR A C DANIELS CO LTD.	MARKETED (NOTIFIED)	31-Dec-1951	TEAT DILATOR	TEAT DILATOR	VETERINARY	OTC
00090565	BAG BALM OINTMENT	1	MERCURY	.005 %	DR A C DANIELS CO LTD.	MARKETED (NOTIFIED)	31-Dec-1951	TOPICAL	OINTMENT	VETERINARY	OTC

B/S

TGM

10-613 91 2284

01041784 10:29 FROM SUBM. & INFO. POLICY DIV. DEC-22-98