

# Évaluation de l'impact de la coexposition sur les biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles

2016-0003

Michèle Bouchard, Marc Bossou, Jonathan Côté  
Département de santé environnementale et santé  
au travail, Université de Montréal

**R-1184-fr**





## NOS RECHERCHES travaillent pour vous!

Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

### Mission

Dans l'esprit de la *Loi sur la santé et la sécurité du travail* (LSST) et de la *Loi sur les accidents du travail et les maladies professionnelles* (LATMP), la mission de l'IRSST est de : Contribuer à la santé et à la sécurité des travailleuses et travailleurs par la recherche, l'expertise de ses laboratoires, ainsi que la diffusion et le transfert des connaissances, et ce, dans une perspective de prévention et de retour durables au travail.

### Pour en savoir plus

Visitez notre site Web! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. [www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement :

- au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CNESST ([preventionautravail.com](http://preventionautravail.com))
- au bulletin électronique [InfoIRSST](http://InfoIRSST)

### Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023  
978-2-89797-272-1 (PDF)

© Institut de recherche Robert-Sauvé en santé  
et en sécurité du travail, 2023

IRSST – Service des communications  
505, boul. De Maisonneuve Ouest  
Montréal (Québec) H3A 3C2  
Téléphone : 514 288-1551  
[publications@irsst.qc.ca](mailto:publications@irsst.qc.ca)  
[www.irsst.qc.ca](http://www.irsst.qc.ca)

### Note au lectorat

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des autrices et auteurs. Conformément aux politiques de l'IRSST, les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

### Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information. Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle. Cette publication est disponible en version PDF sur le site Web de l'IRSST.

# Cadre de référence pour la recherche en SST



Prévention des atteintes à l'intégrité physique et psychique



Réadaptation, retour et maintien au travail



Surveillance et prospection des données en SST



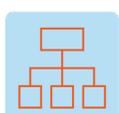
Identification des dangers, estimation et évaluation des risques



Élimination des dangers et maîtrise des risques



Métrologie appliquée à la SST



Organisation du travail



Santé mentale et psychologique



Population, société et SST

## REMERCIEMENTS

Nous souhaitons adresser un remerciement particulier à tous les participants, sans qui le projet n'aurait pas eu lieu. Nous remercions Marc Mantha, technicien dans notre laboratoire, pour les nombreuses sorties terrain et les analyses de laboratoire. Nous remercions également les stagiaires Étienne Dumais, Éloïse Morin et Clara Bianci pour l'aide sur le terrain et aux analyses de laboratoire. Nous remercions aussi Alexandra Furtos et Louiza Mahrouche pour l'aide précieuse pour une partie des analyses de laboratoire. Enfin, les conseils précieux du comité de suivi nous ont été fort utiles pour veiller à la réussite de l'étude.

## SOMMAIRE

Il existe peu de données publiées sur l'impact de la coexposition sur la toxicocinétique des pesticides chez les travailleurs agricoles, nécessaires pour une interprétation adéquate des données de biosurveillance de l'exposition. La présente recherche a visé à évaluer l'impact de la coexposition sur les niveaux de biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles. Le pyréthrinoïde lambda-cyhalothrine (LCT) et le fongicide captane ont été utilisés comme pesticides sentinelles, puisqu'ils sont largement employés en culture agricole.

**Dans le volet 1**, les profils temporels individuels des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine ont été comparés chez des opérateurs après un épisode de pulvérisation de la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane dans des champs de fraises. Des applicateurs ont fourni toutes les urines sur une période de trois jours après pulvérisation d'une formulation pesticide contenant de la lambda-cyhalothrine seule ou mélangée à du captane, et dans certains cas, après être retournés dans le champ traité. Les métabolites de la lambda-cyhalothrine ont été mesurés dans tous les échantillons d'urine, en particulier l'acide 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-én-1-yl)-2,2-diméthyl-cyclopropanecarboxylique (CFMP), l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) et l'acide 4-hydroxy-3-phénoxybenzoïque (4-OH3PBA). Sur les 14 applicateurs recrutés, il a été possible d'établir les profils d'excrétion urinaire des métabolites pour 25 épisodes d'application. L'analyse comparative a montré qu'il n'y avait pas de différences évidentes dans les profils temporels individuels des concentrations de métabolites (CFMP, 3-PBA, 4-OH3PBA) et dans l'excrétion cumulative après une exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane. Pour la plupart des travailleurs et des scénarios d'exposition, le CFMP était le principal métabolite excrété, mais l'évolution temporelle du CFMP dans l'urine ne suivait pas toujours celle du 3-PBA et du 4-OH3PBA. Étant donné que ces derniers métabolites sont communs à d'autres pyréthrinoïdes, cela suggère que certains opérateurs ont été coexposés à des pyréthrinoïdes autres que la lambda-cyhalothrine. Pour plusieurs travailleurs et scénarios d'exposition, les valeurs de CFMP ont augmenté dans les heures suivant la pulvérisation. Cependant, pour de nombreux opérateurs de pesticides, d'autres pics de CFMP ont été observés à des moments plus tardifs, indiquant que des tâches autres que la pulvérisation de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine ont contribué à cette exposition accrue. Selon les réponses aux questionnaires, ces tâches étaient principalement la manipulation ou le nettoyage de l'équipement utilisé pour la pulvérisation ou encore le travail ou l'inspection dans les champs traités.

**Dans le volet 2**, une étude transversale de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs a été réalisée. Ce volet a impliqué un échantillonnage chez un plus grand nombre de travailleurs, par rapport au volet 1, mais a reposé sur moins de mesures biologiques par travailleur. Des

analyses statistiques multivariées ont servi à évaluer la contribution de la coexposition par rapport à d'autres facteurs dans la variabilité des niveaux de biomarqueurs d'exposition. Contrairement au volet 1 qui ciblait surtout les applicateurs, 87 travailleurs affectés à différentes tâches (application, désherbage, cueillette) ont été recrutés en visant une homogénéité entre travailleurs exposés à la lambda-cyhalothrine seule ou coexposés au captane. Les travailleurs recrutés ont fourni deux collectes urinaires de 24 h consécutives suivant un épisode d'application de la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane ou un travail dans les champs traités, ainsi qu'une collecte témoin. Tout comme dans le volet 1, les concentrations de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine ont été mesurées dans les échantillons.

Les déterminants potentiels de l'exposition établis dans une étude antérieure, incluant la tâche effectuée et des facteurs personnels documentés par questionnaire, ont été considérés. Les analyses multivariées ont montré que la coexposition n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur les niveaux urinaires de 3-PBA et de CFMP observés. La variable « temps », représentant les mesures biologiques répétées et définies comme variable intrasujet, était un prédicteur significatif des niveaux biologiques observés de 3-PBA et de CFMP. Seule la tâche professionnelle principale était associée significativement aux niveaux urinaires de 3-PBA et de CFMP. Comparativement à la tâche de désherbage ou de cueillette, la tâche d'application de pesticides était globalement associée à des concentrations urinaires de 3-PBA et CFMP plus élevées.

**Dans le volet 3**, un modèle toxicocinétique spécifique à la lambda-cyhalothrine a été utilisé pour simuler les données cinétiques de biomarqueurs chez les travailleurs exposés au pesticide seul et en coexposition. Les paramètres du modèle ont été déterminés par une nouvelle méthodologie combinée de résolution numérique des équations différentielles et de recherche des paramètres du modèle. Les paramètres du modèle ont été optimisés à partir de données publiées chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine seule dans des conditions contrôlées. Cette modélisation a été utilisée pour déterminer les variations nécessaires dans les valeurs de paramètres clés du modèle afin d'obtenir une adéquation des simulations aux données observées chez les travailleurs en cas de coexposition, par une analyse de sensibilité. Le modèle a simulé adéquatement les profils temporels de métabolites urinaires chez les travailleurs utilisés après coexposition, sans avoir à modifier les paramètres du modèle par rapport à une exposition à la lambda-cyhalothrine seule, montrant l'absence d'impact significatif de la coexposition par rapport à la variabilité biologique. Des simulations Monte-Carlo ont également été réalisées à l'aide du modèle pour obtenir les possibilités de doses absorbées reconstruites pour chaque travailleur, à partir des quantités du métabolite plus spécifique CFMP mesurées dans l'urine, et ce pendant toute la période de suivi biologique. Les résultats des doses journalières reconstruites chez les applicateurs et les autres travailleurs agricoles affectés au désherbage ou à la cueillette ont été comparés à la valeur de référence *Acceptable Operator Exposure Level* (AOEL) établie par la Commission européenne (ESFA). À partir des valeurs possibles de doses journalières

reconstruites pour un même travailleur, le pourcentage de valeurs dépassant la AOEL a été calculé. Les simulations indiquent que les applicateurs avec les concentrations urinaires les plus élevées ont une probabilité de dépassement de l'AOEL à certains moments pendant la période de suivi biologique. *A contrario*, le nombre (pourcentage) de travailleurs affectés au désherbage ou à la cueillette ayant une probabilité de dépassement de l'AOEL dans les jours suivant un travail dans un champ traité est très faible. La modélisation a également permis d'établir une valeur de référence biologique de 116 ng CFMP/kg pc/jour ou 7,5 µg CFMP/L d'urine correspondant à la valeur de l'AOEL et pouvant servir de seuil d'intervention.

En somme, l'ensemble des trois volets a fait ressortir l'absence d'impact de la coexposition sur les concentrations de biomarqueurs d'exposition, aux niveaux d'exposition observés chez les travailleurs à l'étude dans la culture de la fraise. L'étude a aussi confirmé des données précédentes qui suggéraient que les applicateurs étaient plus exposés que les travailleurs affectés à des tâches dans les champs comme le désherbage et la cueillette. Certains applicateurs étaient aussi plus exposés que la population générale et avaient des niveaux qui avaient une probabilité de dépasser la valeur limite d'exposition AOEL prescrite par l'EFSA. Cependant, les autres travailleurs affectés au désherbage et à la cueillette avaient peu de probabilité de dépasser cette valeur.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
Pertinence et importance du sujet.....	1
La production agricole comme secteur d'activité important au Québec et l'utilisation de pesticides .....	1
Les risques associés à l'utilisation de pesticides et l'évaluation de l'exposition .....	1
Origine du projet .....	2
L'importance du suivi biologique de l'exposition aux pesticides chez les travailleurs agricoles et l'utilité de la toxicocinétique pour mieux interpréter les données.....	2
Les facteurs influençant les niveaux de biomarqueurs d'exposition aux pesticides, dont la coexposition .....	2
<b>1. ÉTAT DES CONNAISSANCES .....</b>	<b>4</b>
1.1 Originalité scientifique en regard des connaissances existantes .....	4
1.1.1 Les pyréthriinoïdes comme pesticides prioritaires et l'importance de la lambda-cyhalothrine .....	4
1.1.2 Les doses de référence pour prévenir les effets néfastes des pyréthriinoïdes et en particulier de la lambda-cyhalothrine et l'estimation des niveaux d'exposition par rapport à ces valeurs .....	5
1.1.3 La surveillance biologique de l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes et l'importance de la toxicocinétique pour interpréter les données biologiques .....	6
1.1.4 Impact de divers facteurs, et en particulier de la coexposition à plusieurs pesticides, sur la variabilité dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition.....	9
1.1.5 La toxicocinétique et modélisation biomathématique pour évaluer l'impact de la coexposition.....	12
1.1.6 Évaluation de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la variabilité de biomarqueurs d'exposition.....	12
1.1.7 Le pyréthriinoïde lambda-cyhalothrine et le fongicide captane comme pesticides sentinelles pour l'étude de l'impact de la coexposition sur les niveaux de biomarqueurs .....	13
<b>2. OBJECTIFS DE RECHERCHE .....</b>	<b>14</b>
<b>3. MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>15</b>

3.1	Volet 1 – Étude de l’impact de la coexposition sur la cinétique détaillée de biomarqueurs chez un groupe restreint de travailleurs .....	15
3.1.1	Participants à l’étude .....	15
3.1.2	Prélèvement et manipulation de l'urine .....	17
3.1.3	Analyse de l'urine et quantification des métabolites pour l'analyse des données .....	18
3.1.4	Questionnaire .....	20
3.1.5	Analyse des profils temporels .....	21
3.2	Volet 2 – Étude de l’impact de la coexposition par rapport à d’autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs .....	21
3.2.1	Population, cultures cibles et molécules cibles .....	21
3.2.2	Collectes urinaires et mesure de biomarqueurs d'exposition .....	22
3.2.3	Questionnaires et observations sur le terrain .....	22
3.2.4	Analyse des données .....	24
3.3	Volet 3 – Modélisation toxicocinétique pour l’évaluation de l’impact de la coexposition.....	25
<b>4.</b>	<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>34</b>
4.1	Volet 1 – Étude de l’impact de la coexposition sur la cinétique détaillée de biomarqueurs chez un groupe restreint de travailleurs, soit des applicateurs.....	34
4.1.1	Applicateurs à l’étude et caractéristiques de l'exposition pendant les trois jours de biosurveillance .....	34
4.1.2	Comparaison des profils d'excrétion après exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane .....	35
4.1.3	Évolution temporelle des différents métabolites pour un même individu et un même scénario d'exposition .....	35
4.1.4	Profils temporels des métabolites après pulvérisation et autres tâches .....	42
4.1.5	Lien entre l'excrétion accrue et les réponses aux questionnaires .....	43
4.2	Volet 2 – Étude de l’impact de la coexposition par rapport à d’autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs .....	53
4.3	Volet 3 – Modélisation toxicocinétique pour l’évaluation de l’impact de la coexposition.....	65
4.3.1	Optimisation des paramètres du modèle toxicocinétique .....	65
4.3.2	Simulation des profils temporels chez les applicateurs, reconstruction des doses absorbées et probabilité de dépassement de l’AOEL .....	69
4.3.3	Estimation des doses absorbées chez les travailleurs autres que les applicateurs, à l’aide du modèle toxicocinétique et probabilités de dépassement de l’AOEL.....	74

4.3.4	Établissement d'une valeur de référence biologique correspondant à la valeur limite d'exposition AOEL .....	76
<b>5.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>77</b>
5.1	Volet 1 – Étude de l'impact de la coexposition sur la cinétique détaillée de biomarqueurs chez un groupe restreint de travailleurs applicateurs .....	77
5.1.1	Effet de la coexposition au captane sur l'évolution de la concentration en fonction du temps des métabolites de la lambda-cyhalothrine .....	77
5.1.2	Comparaison de l'évolution dans le temps des différents métabolites des pyréthrinoïdes .....	79
5.1.3	Profils temporels des métabolites par rapport à la pulvérisation et autres tâches .....	79
5.1.4	Lien entre l'excrétion accrue et les réponses aux questionnaires chez les applicateurs .....	80
5.2	Volet 2 – Étude de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs .....	81
5.2.1	Impact de la coexposition et d'autres facteurs sur les niveaux de 3-PBA et CFMP urinaires .....	81
5.2.2	Comparaison des niveaux de 3-PBA et CFMP avec des valeurs de référence dans la population générale ou chez des volontaires exposés.....	84
5.2.3	Limites et portée de l'étude de suivi biologique chez les travailleurs.....	85
5.3	Volet 3 – Modélisation toxicocinétique pour l'évaluation de l'impact de la coexposition.....	88
5.3.1	Impact de la coexposition et de la voie d'exposition sur la cinétique chez les travailleurs du volet 1 .....	88
5.3.2	Reconstruction des doses absorbées chez les travailleurs du volet 1 et 2 .....	88
5.3.3	Détermination de valeurs de référence biologiques et comparaison avec les niveaux urinaires de 3-PBA et de CFMP .....	90
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>92</b>
	Les conclusions principales des trois volets de la recherche.....	92
	Les retombées plus globales de la recherche .....	93
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>95</b>
	<b>ANNEXE A .....</b>	<b>107</b>
A.1	Méthodologie de détermination des paramètres du modèle et de reconstruction des doses absorbées chez les travailleurs.....	107
<b>IRSSST</b>	■ Évaluation de l'impact de la coexposition sur les biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles	

A.I.I	Résolution matricielle d'équations différentielles.....	107
A.I.II	Exposition multiple.....	109
A.I.III	Détermination des paramètres du modèle .....	112
A.I.IV	Reconstruction des doses absorbées chez les travailleurs et calcul de probabilités de dépassement de la valeur limite AOEL .....	114

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Variables documentées par questionnaire .....	23
Tableau 2.	Description des symboles utilisés pour la représentation conceptuelle et fonctionnelle du modèle cinétique de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites .....	30
Tableau 3.	Informations personnelles sur chaque applicateur inclus dans le volet 1 de l'étude, telles que documentées par questionnaire.....	36
Tableau 4.	Conditions d'exposition pour chaque applicateur pendant la période de biosurveillance de trois jours, telles que documentées par questionnaire autoadministré .....	45
Tableau 5.	Équipements de protection individuelle de chaque applicateur pendant la période de biosurveillance de trois jours, tels que documentés par questionnaire autoadministré .....	50
Tableau 6.	Caractéristiques des participants inclus dans le volet 2 de l'étude .....	55
Tableau 7.	Équipements de protection (ÉPI) pour tous les participants, ainsi que pour les participants stratifiés par groupe d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou combinaison avec le captane) .....	58
Tableau 8.	Distribution des concentrations de CFMP dans les urines pour tous les participants, ainsi que pour les participants stratifiés par groupe d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane) .....	60
Tableau 9.	Distribution des concentrations de 3-PBA dans les urines pour tous les participants, ainsi que pour les participants stratifiés par groupe d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane) .....	61
Tableau 10.	Facteurs prédictifs des niveaux de 3-PBA dans l'urine des travailleurs (n = 139) <sup>a</sup> en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes (MIXM) .....	63
Tableau 11.	Facteurs prédictifs des niveaux de CFMP dans l'urine des travailleurs (n = 139) <sup>a</sup> en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes (MIXM) .....	64
Tableau 12.	Paramètres du modèle toxicocinétique, optimisés à partir des données cinétiques de Khemiri <i>et al.</i> (2017) chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voie orale dans des conditions contrôlées .....	66
Tableau 13.	Paramètres du modèle toxicocinétique, optimisés à partir des données cinétiques de Khemiri <i>et al.</i> (2018) chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voie cutanée.....	66

Tableau 14.	Doses absorbées reconstruites, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo à partir des profils temporels de CFMP urinaires chez les applicateurs les plus exposés .....	72
Tableau 15.	Probabilités de dépassement de la valeur AOEL, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo à partir des profils temporels de CFMP urinaires chez les applicateurs les plus exposés.....	73
Tableau 16.	Doses absorbées reconstruites pour l'ensemble des travailleurs autres que les applicateurs, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo, à partir des excrétions urinaires journalières de CFMP pendant les trois jours suivant une période d'exposition à la lambda-cyhalothrine .....	75
Tableau 17.	Probabilités de dépassement de la valeur AOEL pour l'ensemble des travailleurs autres que les applicateurs, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo, à partir des excrétions urinaires journalières de CFMP pendant les trois jours suivant une période d'exposition à la lambda-cyhalothrine .....	75

## LISTE DES FIGURES

Figure 1.	La lambda-cyhalothrine et ses deux formes énantiomères.....	4
Figure 2.	Biotransformation de la lambda-cyhalothrine en ses métabolites retrouvés dans l'urine. ....	7
Figure 3.	Modèle conceptuel de la cinétique de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites pouvant servir de biomarqueurs d'exposition. ....	29
Figure 4.	Évolution temporelle des concentrations urinaires de CFMP (—■—), 3-PBA (—●—) et 4-OH3BPA (--○--), <i>trans</i> -DCCA (—▲—), et <i>cis</i> -DCCA (--Δ --) chez le travailleur des champs de fraises T101 après le début d'une pulvérisation de la formulation Matador® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec le Captan® (E2) (B) ou d'un travail dans une zone traitée à la lambda-cyhalothrine (E3) (C). ....	37
Figure 5.	Évolution temporelle des concentrations urinaires de CFMP (—■—), 3-PBA (—●—) et 4-OH3BPA (--○--), <i>trans</i> -DCCA (—▲—), et <i>cis</i> -DCCA (--Δ --) chez le travailleur de champ de fraises T103 après le début d'une pulvérisation de la formulation Silencer® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec le Captan® (E2) (B). ....	38
Figure 6.	Évolution temporelle des concentrations urinaires de CFMP (—■—), 3-PBA (—●—) et 4-OH3BPA (--○--), <i>trans</i> -DCCA (—▲—), et <i>cis</i> -DCCA (--Δ --) chez le travailleur de champ de fraises T106 après le début d'une pulvérisation de Matador® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec Captan® (E2) (B) ou d'un travail dans une zone traitée à la lambda-cyhalothrine (E3) (C) et après la pulvérisation de Matador® dans un champ de maïs sucré (lambda-cyhalothrine seule - scénario E4 scénario d'exposition, équivalent à E1, mais dans un champ différent) (D). ....	39
Figure 7.	Évolution temporelle des concentrations urinaires du CFMP (—■—), du 3-PBA (—●—) et du 4-OH3BPA (--○--), du <i>trans</i> -DCCA (—▲—) et du <i>cis</i> -DCCA (--Δ --) chez le travailleur des champs de fraises T106b après le début d'une pulvérisation de Silencer® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A), ou Silencer® en combinaison avec les fongicides Captan® et Switch® (E5) (B), ou Silencer® en combinaison avec le Captan® (E2) (C).....	40
Figure 8.	Évolution temporelle des concentrations urinaires du CFMP Évolution temporelle des concentrations du CFMP (—■—), du 3-PBA (—●—) et du 4-OH3BPA (--○--), du <i>trans</i> -DCCA (—▲—), chez le travailleur des champs de fraises T108 après le début d'une pulvérisation de Silencer® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec Captan® (E2) (B). ....	41

Figure 9.	Excrétion urinaire cumulative de CFMP (pmol/kg pc) chez les travailleurs agricoles T101 (A), T103 (B) ; T106 (C) ; T106b (D) et T108 (E) après le début d'une exposition aux formulations Matador® ou Silencer® contenant de la lambda-cyhalothrine seule (E1 = —●— et E1b deuxième application = —○—) ou en combinaison avec le Captan® (E2 = —△ —) ou les fongicides Captan® et Switch® (E5 = —▲—). .....	42
Figure 10.	Comparaison des simulations aux données sur les profils temporels u CFMP et du 3-PBA (moyenne ± SD) dans le sang et l'urine de volontaires exposés oralement à la lambda-cyhalothrine dans l'étude de Khemiri <i>et al.</i> (2017). .....	68
Figure 11.	Comparaison des simulations du modèle aux données observées sur les profils temporels du CFMP dans l'urine de l'applicateur T101 pour E2 et E3. ....	70
Figure 12.	Comparaison des simulations du modèle aux données observées sur les profils temporels du CFMP dans l'urine de l'applicateur T103 pour E1.....	70
Figure 13.	Comparaison des simulations du modèle aux données observées sur les profils temporels du CFMP dans l'urine de l'applicateur T106 pour E2 et E3. ....	71
Figure 14.	Illustration de la performance de la méthode utilisée de résolution matricielle des équations différentielles (en vert) par rapport à la résolution par la méthode ode45, montrant une perturbation dans le calcul numérique aux faibles valeurs (en bleu). .....	108
Figure 15.	Simulation du profil d'excrétion urinaire du CFMP suite à dix expositions successives indépendantes de la même dose. ....	109
Figure 16.	Simulation du profil d'excrétion urinaire du CFMP suite à dix expositions successives de la même dose en additionnant les quantités excrétées à chaque moment dans le temps. ....	110

## LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Acronyme	Définition
3-PBA	Acide 3-phénoxybenzoïque
4F-3PBA	Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque
4-OH3PBA	Acide 4-hydroxy-3-phénoxybenzoïque
AIC	Critère d'information d'Akaike
AOEL	<i>Acceptable Operator Exposure Level</i>
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire du Canada
AJS ESI	Source d'ionisation par électrospray « <i>Jet Stream</i> »
AUC	Aire sous la courbe ( <i>Area Under the Curve</i> )
AUMC	Aire sous la courbe du premier moment ( <i>Area Under the First Moment Curve</i> )
BE	« <i>Biomonitoring Equivalent</i> » ; valeur de référence biologique à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé dans la population générale. Les BE reposent sur l'établissement d'un niveau de biomarqueur urinaire correspondant à une valeur limite d'exposition externe (DJA ou RfD)
BMD	« <i>Benchmark Dose</i> » ; dose associée à un pourcentage de réponse donnée
BMD <sub>20</sub>	« <i>Benchmark Dose</i> » associée à un pourcentage de réponse de 20 %
CL	Clairance plasmatique
CRAAQ	Centre de référence en agriculture et agroalimentaire du Québec
<i>trans</i> -DCCA	Acide <i>trans</i> -3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique
<i>cis</i> -DCCA	Acide <i>cis</i> -3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique
CFMP	Acide <i>cis</i> -3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique ou autrement nommé ClF <sub>3</sub> CA
CYP450	Cytochromes P450
DJA	Dose journalière acceptable ou en anglais « <i>Acceptable Daily Intake</i> » (ADI)
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ou <i>Canadian Health Measures Survey</i> (CHMS))
EPI	Équipement de protection individuelle
ESI	Source d'ionisation par électrospray
GM	Moyenne géométrique
HMB4EU	Regroupement européen « <i>Human Biomonitoring for Europe</i> » (HBM4EU), qui inclut 24 États membres de l'Union européenne ainsi que de la Norvège, de l'Islande, d'Israël et de la Suisse

HBM-GVGenPop	Valeur de référence biologique, principalement un niveau urinaire d'un contaminant ou son métabolite, dérivée à partir de données toxicologiques et épidémiologiques qui peut servir à des fins de comparaisons avec des données de biosurveillance dans la population générale
hCE1 et hCE2	Carboxylestérases humaines
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IMC	Indice de masse corporelle
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
MAPAQ	Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec
MELCCFP	Ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques, de la Faune et des Parcs
MIXM	Modèle linéaire à effets mixtes
MRT	Temps de résidence moyen ( <i>Mean Residence Time</i> )
MS	Spectrométrie de masse
N	Effectif (nombre)
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> ou Sondage national sur la santé et la nutrition (américain)
OP	Insecticides organophosphorés
RfD	Dose de référence par ingestion établie par l' <i>US Environmental Protection Agency</i>
RfD <sub>abs</sub>	Dose absorbée correspondant à une exposition à la dose de référence par ingestion établie par l' <i>US Environmental Protection Agency</i>
SPE	Extraction en phase solide
t <sub>½</sub>	Temps de demi-vie : temps nécessaire pour éliminer 50 % de la substance absorbée dans l'organisme
UHPLC/MS/MS	Chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse triple quadripolaire (QQQ)
UPA	Union des producteurs agricoles du Québec
US EPA	<i>US Environmental Protection Agency</i> (Agence américaine de protection de l'environnement)
Vd	Volume de distribution
VRB	Valeur de référence biologique

# INTRODUCTION

## Pertinence et importance du sujet

### La production agricole comme secteur d'activité important au Québec et l'utilisation de pesticides

La production agricole est un secteur d'activités important au Québec. Selon les derniers recensements du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec [MAPAQ], le Québec compte environ 27 900 exploitations agricoles, une superficie zonée agricole de 6,3 millions d'hectares et 56 400 travailleurs (MAPAQ, 2020, 2021). Le plus grand taux de zone agricole se situe par ailleurs dans le Centre-du-Québec (93 %), la Montérégie (86 %), l'Estrie (69 %) et la Chaudière-Appalaches (67 %). Le milieu agricole comprend une grande proportion de travailleurs étrangers temporaires, dont le nombre s'élevait à 18 216 au Québec en 2021 (Statistique Canada, 2022) ; ces travailleurs étrangers proviennent principalement du Mexique et du Guatemala (Statistique Canada, 2022).

Dans ce milieu de travail, les pesticides demeurent largement utilisés malgré les efforts investis pour réduire leur utilisation, notamment dans le cadre de la stratégie phytosanitaire du Québec 2011-2021 (Gouvernement du Québec, 2011) et du nouveau plan d'agriculture durable 2020-2030 (MAPAQ, 2020). Selon le dernier rapport du ministère de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques, de la Faune et des Parcs en 2020, les ventes de pesticides destinés à la production agricole représentaient 70 % des ventes totales (MAPAQ, 2020). Les ouvriers agricoles sont donc exposés de façon répétée à plusieurs pesticides en milieu de travail, de façon séquentielle ou concomitante. Leur utilisation représente ainsi un facteur de risque pour la santé des travailleurs.

### Les risques associés à l'utilisation de pesticides et l'évaluation de l'exposition

L'évaluation des risques associés à l'exposition aux pesticides figure parmi les priorités des grands organismes gouvernementaux comme Santé Canada, le U.S. EPA et l'ANSES, puisque plusieurs études cellulaires *in vitro* et animales *in vivo* ont montré que l'exposition à de fortes doses répétées de ces produits chimiques induisait des altérations biologiques précoces, telles que des stress oxydants, des altérations immunitaires et des perturbations endocriniennes (Barrón Cuenca *et al.*, 2019 ; Costa *et al.*, 2013; El Okda *et al.*, 2017 ; Lee et Choi, 2020 ; Ravula et Yenugu, 2021 ; Shearer *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2016; Zepeda-Arce *et al.*, 2017). Des cas d'intoxications aiguës ou d'incidents chez des travailleurs exposés aux pesticides ont aussi été rapportés, incluant des symptômes respiratoires et neurologiques (Amoatey *et al.*, 2020 ; Curl *et al.*, 2020; De Graaf *et al.*, 2022 ; Ismail *et al.*, 2017; Lucero et Muñoz-Quezada, 2021 ; Mattila *et al.*, 2021 ; Ratanachina *et al.*, 2020). Le *United States Environmental Protection Agency* (U.S. EPA) a par ailleurs classé certains pesticides, dont la perméthrine, comme possiblement

cancérogènes chez l'humain, sur la base d'observations de tumeurs au niveau des poumons (bénignes) et du foie chez des souris exposées à fortes doses, bien que ces résultats ne soient pas appuyés par les études épidémiologiques disponibles (Burns et Juberg, 2021 ; De Roos *et al.*, 2021 ; U.S. EPA 2018).

Il est donc important de développer et d'appliquer des outils pour bien évaluer et contrôler l'exposition à ces contaminants encore insuffisamment évalués au Québec en milieu de travail.

## **Origine du projet**

### **L'importance du suivi biologique de l'exposition aux pesticides chez les travailleurs agricoles et l'utilité de la toxicocinétique pour mieux interpréter les données**

Afin de bien caractériser l'exposition aux pesticides chez les travailleurs, il est nécessaire de développer des méthodes qui permettent de déterminer les doses réellement absorbées. La surveillance biologique de l'exposition par la mesure de métabolites de pesticides dans les urines est reconnue comme approche privilégiée (Barr *et al.*, 2010; Hardt et Angerer, 2003). Néanmoins, l'interprétation des données de surveillance biologique nécessite de bien comprendre les facteurs qui influencent le devenir (comportement toxicocinétique) de la substance d'intérêt dans l'organisme humain afin de pouvoir faire des liens appropriés entre les niveaux de biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs et les doses réellement absorbées.

Les travaux effectués ces dernières années par notre équipe dans le cadre de projets de recherche financés par l'IRSST ont permis de développer des outils toxicocinétiques pour mieux interpréter les données de biosurveillance de l'exposition à des pesticides prioritaires chez les travailleurs agricoles, afin de mieux comprendre la signification de mesures biologiques (Bouchard *et al.*, 2019 ; Bouchard *et al.*, 2016 ; Ferland *et al.*, 2015 ; Khemiri *et al.*, 2017, 2018 ; Ratelle *et al.*, 2015a, 2015 b, 2016). Ces recherches ont porté sur les pesticides pyréthrinoïdes, qui figurent parmi les insecticides les plus utilisés actuellement en agriculture.

### **Les facteurs influençant les niveaux de biomarqueurs d'exposition aux pesticides, dont la coexposition**

Les travaux menés par notre équipe en culture maraîchère au Québec ont montré, à partir de mesures de métabolites de pesticides dans les urines, que les applicateurs présentaient souvent les niveaux d'exposition les plus élevés en comparaison avec des travailleurs affectés à des tâches telles que la cueillette ou le désherbage dans des zones traitées (Bouchard *et al.*, 2016 ; Ratelle *et al.*, 2016). Ces travaux ont aussi montré que l'exposition orale par inadvertance, par comportement main-bouche en milieu de travail, devrait faire l'objet d'une évaluation plus détaillée, ce qui est directement relié aux pratiques et à l'hygiène de travail (Côté et Bouchard, 2018). Ils ont également soulevé la

question de l'exposition multiple à plusieurs pesticides et l'impact que cette coexposition (exposition concomitante) ou exposition séquentielle pourrait avoir sur l'interprétation des données de biosurveillance. L'impact de la coexposition sur les niveaux de biomarqueurs utilisés pour évaluer leur exposition, par rapport à d'autres facteurs tels que l'hygiène et les pratiques de travail, est encore très peu évalué (Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail du Québec (IRSST)). Il est donc nécessaire de comprendre l'influence de la coexposition sur les niveaux de biomarqueurs d'exposition d'intérêt, afin de bien interpréter les résultats de biosurveillance chez les travailleurs agricoles.

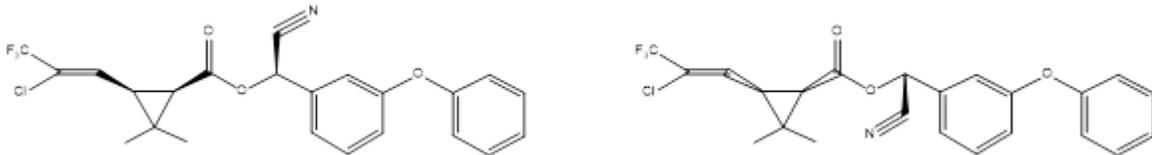
# 1. ÉTAT DES CONNAISSANCES

## 1.1 Originalité scientifique en regard des connaissances existantes

### 1.1.1 Les pyréthrinoïdes comme pesticides prioritaires et l'importance de la lambda-cyhalothrine

Les pesticides de type pyréthrinoïdes figurent parmi les insecticides les plus utilisés en milieu agricole pour limiter les ravages causés par les insectes (Barr *et al.*, 2010; Lehmler *et al.*, 2020 ; Ravula et Yenugu, 2021 ; Thatheyus et Selvam, 2013). Ces derniers sont abondamment épandus sur diverses cultures (légumière, fruitière, maïs), de sorte que les travailleurs y sont exposés de façon régulière. La perméthrine et la cyperméthrine figurent parmi les pyréthrinoïdes les plus appliqués sur ces cultures. La lambda-cyhalothrine (LCT ; figure 1) constitue un pyréthrinoïde également abondamment utilisé sur ces mêmes cultures. Ce pyréthrinoïde d'ingestion et de contact à action rapide est efficace sur un vaste éventail de ravageurs. Il est aussi également largement utilisé pour contrôler les ravageurs et les parasites dans les bâtiments et leurs périmètres (Syngenta, 2014, 2022).

La lambda-cyhalothrine est vendue sous différentes formulations commerciales, principalement Matador 120EC® et Warrior® au Québec. La formulation est diluée dans de l'eau avant d'être appliquée avec des tracteurs à cabine en culture légumière ou avec des pulvérisateurs manuels ou électriques (sous forme de gouttelettes) dans les bâtiments et leurs périmètres. Elle est toutefois très peu soluble dans l'eau et donc, s'adsorbe facilement sur les sédiments. Sa demi-vie dans le sol est de 31,5 jours en moyenne (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire [ARLA], 2004, 2017).



**Figure 1. La lambda-cyhalothrine et ses deux formes énantiomères**

Note : ((S)- α -cyano-3-phénoxybenzyl (Z)-(1R,3R)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate ; (R)- α -cyano-3-phénoxybenzyl (Z)-(1S,3S)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate; numéro CAS 91465-08-6).

### 1.1.2 Les doses de référence pour prévenir les effets néfastes des pyréthriinoïdes et en particulier de la lambda-cyhalothrine et l'estimation des niveaux d'exposition par rapport à ces valeurs

Afin de prévenir les effets néfastes qui pourraient être reliés à l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes, quelques organismes gouvernementaux ont établi des valeurs de référence à ne pas dépasser, c'est-à-dire des doses d'exposition quotidienne en dessous desquelles le risque d'effets sur la santé devrait être négligeable. Santé Canada (2021a) a établi des doses de référence par ingestion (RfD ou Reference Dose) ou des doses journalières acceptables (DJA ou *Acceptable Daily Intake* (ADI)) pour certains pyréthriinoïdes pour des expositions aiguës et chroniques dans la population générale, sur la base d'études animales. Une RfD aiguë à 0,000 9 mg/kg pc a été établie pour la lambda-cyhalothrine, basée sur une « benchmark dose » BMDL20 de 0,28 mg/kg pc dérivée à partir de deux études de neurotoxicité orale aiguë (activité motrice réduite) chez des rats adultes à laquelle un facteur d'incertitude de 300 a été appliqué (Santé Canada, 2021a). Une dose journalière acceptable (DJA ou *Acceptable Daily Intake* (ADI)) de lambda-cyhalothrine pour une exposition répétée par ingestion de 0,000 3 mg/kg pc/jour a également été dérivée, à partir d'une étude de neurotoxicité chronique chez le chien exposé par voie orale (NOAEL de 0,1 mg/kg pc/jour divisé par un facteur d'incertitude de 300, soit le facteur standard de 100 pour une étude animale chronique et un facteur additionnel de 3 pour tenir compte des individus sensibles). De façon similaire, le U.S. EPA a établi des doses de référence par ingestion (RfD ou *Reference Dose*) pour certains pyréthriinoïdes. Des RfD aiguë de 0,005 mg/kg pc et chronique et 0,001 mg/kg pc/jour ont été établies pour la lambda-cyhalothrine à partir d'une étude de neurotoxicité chronique chez le chien exposé par voie orale (*No-Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) de 0,5 mg/kg pc et 0,1 mg/kg pc/jour, respectivement, divisé par un facteur d'incertitude de 100) (*Lambda-cyhalothrin and an isomer gamma-cyhalothrin: Tolerances for Residues*, 40 C.F.R. § 180, 2004; U. S. EPA, 2007). Les valeurs correspondantes pour la cyperméthrine sont de 0,1 mg/kg pc et 0,06 mg/kg pc/jour et celles de la perméthrine, de 0,25 mg/kg pc/jour (U.S. EPA, 2008, 2009). De façon similaire, l'*European Food Safety Authority* (EFSA, 2014) a publié une DJA (ou ADI en anglais) de lambda-cyhalothrine de 0,002 5 mg/kg pc/jour, basée sur un NOAEL de 0,5 mg/kg pc/jour dans une étude multigénération chez le rat exposé à la cyhalothrine, auquel un facteur d'incertitude de 200 a été appliqué (le facteur standard de 100 pour une étude animale chronique et un facteur additionnel de 2 pour la conversion de la cyhalothrine à la lambda-cyhalothrine).

Dans le contexte de la prévention des risques associés à l'exposition en milieu de travail, seul l'EFSA semble avoir établi une valeur de référence. Un *Acceptable Operator Exposure Level* (AOEL) systémique de 0,000 63 mg/kg pc/jour a été établi sur la base de ce même NOAEL et en considérant une fraction d'absorption limitée de 25 % (EFSA, 2014). Ce AOEL correspond à une limite maximale de dose interne (absorbée) à ne pas dépasser pour prévenir des effets néfastes à long terme chez des travailleurs opérateurs exposés de façon répétée et impliqués dans des activités reliées à l'application de

pesticide (mélange/chargement du produit dans la machinerie, opération de la machinerie, incluant sa réparation et son nettoyage après usage) (*European Food Safety Authority* [EFSA], 2006).

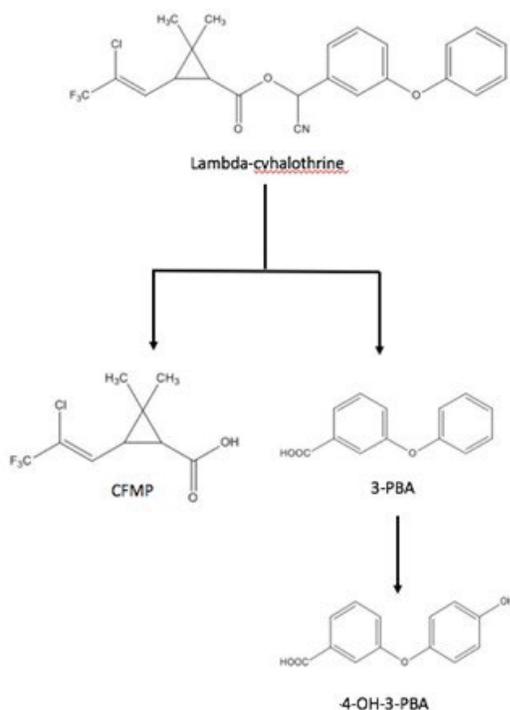
Selon une étude précédente financée par l'IRSST et effectuée chez des travailleurs exposés à la cyperméthrine et la perméthrine, mais potentiellement aussi à la lambda-cyhalothrine (Ferland *et al.*, 2015 ; Ratelle *et al.*, 2016), les doses absorbées reconstruites atteignaient 2,4 µg/kg pc/jour. Cette valeur maximale dépasse la valeur limite AOEL de 0,63 µg/kg pc/jour pour la lambda-cyhalothrine. On peut donc s'attendre à ce que les travailleurs puissent être exposés à des niveaux de lambda-cyhalothrine qui dépassent cette valeur limite.

### **1.1.3 La surveillance biologique de l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes et l'importance de la toxicocinétique pour interpréter les données biologiques**

Un des enjeux majeurs associés à l'utilisation des pesticides pyréthrinoïdes en milieu de travail est de bien évaluer l'exposition des travailleurs, afin de bien cerner leur niveau de risque. À la suite d'une exposition, les pyréthrinoïdes sont rapidement biotransformés dans l'organisme et génèrent des métabolites excrétés en grande partie dans l'urine, selon les études animales et humaines disponibles (Anadon *et al.*, 1991 ; Anadon *et al.*, 2006 ; Ratelle *et al.*, 2015a, b). La mesure de ces métabolites urinaires constitue donc un outil privilégié pour évaluer les doses de pyréthrinoïdes réellement absorbées dans l'organisme, considérant également le fait que cette matrice est peu invasive contrairement au sang (Arcury *et al.*, 2018 ; Buchholz *et al.*, 2021 ; Curl *et al.*, 2021 ; Maule *et al.*, 2019). Dans le cas de la lambda-cyhalothrine, qui est d'intérêt particulier, les études disponibles chez le rat et les données de notre laboratoire ont montré qu'elle était très rapidement scindée dans l'organisme, par les carboxylestérases et les cytochromes P450, pour générer plusieurs métabolites (Abass *et al.*, 2009 ; Anadon *et al.*, 2006 ; Khemiri *et al.*, 2017, 2018 ; Kolukisaoglu *et al.*, 2010 ; Paolini *et al.*, 1999 ; Yang *et al.*, 2009). Ces derniers sont excrétés dans l'urine et les fèces quelques jours après une exposition, la demi-vie d'élimination plasmatique du composé parent ayant été établie à 7,5 et 10 h suivant une injection intraveineuse et administration orale chez le rat, respectivement (Anadon *et al.*, 2006 ; Food and Agriculture Organization [FAO], 2003 ; World Health Organization [WHO], 2015). Trois métabolites majeurs ont été identifiés dans l'urine, dans ces études animales (figure 2). Un des métabolites majeurs, facilement détecté dans l'urine, est l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) (numéro CAS 3739-38-6). Ce métabolite est commun à d'autres pyréthrinoïdes, notamment à la perméthrine, à la cyperméthrine et à la deltaméthrine. Récemment, notre équipe a quantifié l'acide cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique (CFMP) (numéro CAS : 72748-35-7) comme métabolite majeur dans le sang, les tissus et les excréta de rats exposés à la lambda-cyhalothrine par voie orale (Aouey *et al.*, 2017 ; Bossou *et al.*, 2020). Ces métabolites 3-PBA et CFMP ont également été quantifiés par notre équipe dans le

plasma et l'urine de volontaires exposés, dans des conditions contrôlées, à la lambda-cyhalothrine par voie orale et cutanée (Bouchard *et al.*, 2019 ; Khemiri *et al.*, 2017, 2018).

Le 3-PBA est facilement mesurable dans l'urine de travailleurs et d'individus de la population générale, et est utilisé comme biomarqueur d'exposition dans de grandes enquêtes de suivi biologique (Bouchard *et al.*, 2016 ; Couture *et al.*, 2009 ; Fortin *et al.*, 2008 ; Klimowska *et al.*, 2020 ; Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2015 ; Santé Canada, 2021 b ; Wang *et al.*, 2007). Toutefois, ce n'est que plus récemment que des études ont inclus des mesures de CFMP dans des études de surveillance biologique dans la population générale ou chez les travailleurs (Schettgen *et al.*, 2016). Ce métabolite CFMP (autrement appelé CIF3CA) est maintenant quantifié dans les premières phases de la grande enquête de suivi biologique de l'exposition à divers contaminants dans la population générale du regroupement européen « *Human Biomonitoring for Europe* » (HBM4EU), qui inclut 24 états membres de l'Union européenne ainsi que de la Norvège, de l'Islande, d'Israël et de la Suisse (Apel *et al.*, 2020 ; Esteban López *et al.*, 2021 ; Gilles *et al.*, 2021 ; Huber *et al.*, 2022 ; Tarazona *et al.*, 2022 ; Weise *et al.*, 2022). Par ailleurs, l'acide 3-(4'-hydroxy)-phénoxybenzoïque (4-OH-3PBA) a été identifié comme métabolite majeur également (Aouey *et al.*, 2017 ; Khemiri *et al.*, 2017), mais il est peu mesuré dans les études de suivi biologique de l'exposition dans la population.



**Figure 2. Biotransformation de la lambda-cyhalothrine en ses métabolites retrouvés dans l'urine.**

Bien que la mesure des métabolites urinaires soit utile pour évaluer l'exposition aux pyréthriinoïdes, les niveaux urinaires de ces biomarqueurs d'exposition peuvent varier largement d'un individu à l'autre ou chez un même individu en fonction du temps et être influencés par plusieurs facteurs (Fortin *et al.*, 2008 ; Jones, 2020 ; Ratelle *et al.*, 2016 ; Wang *et al.*, 2007). Afin de comprendre le devenir de contaminants dans l'organisme et l'influence de divers facteurs comme la dose, la voie ou le scénario temporel d'exposition, une approche de plus en plus reconnue, consiste à élaborer des modèles toxicocinétiques du devenir des composés d'intérêt et de leurs biomarqueurs dans l'organisme. L'organisme est ainsi représenté sous la forme de compartiments. Chaque compartiment représente un organe ou un groupe d'organes. Le taux de variation dans la quantité du composé ou de ses métabolites dans chaque compartiment est alors déterminé par la différence entre les quantités entrantes et sortantes par unité de temps. Ces modèles peuvent simuler les différents scénarios d'exposition et les diverses voies d'absorption des travailleurs. Ils peuvent aussi être utilisés pour reconstituer les doses journalières absorbées du produit mère à partir des mesures de quantités urinaires de biomarqueurs et cela, peu importe le scénario d'exposition.

Ces dernières années, une nouvelle approche de modélisation toxicocinétique a été développée par notre équipe de recherche pour permettre de relier les doses absorbées de contaminants à l'évolution de la charge corporelle du composé parent et de ses métabolites, et à l'excrétion de biomarqueurs pour différents scénarios d'exposition (exposition par voie orale, cutanée et inhalation ; exposition unique, répétée ou continue). Ces modèles peuvent ainsi être utilisés pour reconstituer les doses absorbées chez des travailleurs à partir de mesures de biomarqueurs. Cette approche de modélisation toxicocinétique a été appliquée dans le passé aux insecticides organophosphorés (OP) et aux carbamates suivants : le malathion, le parathion, le chlorpyrifos et le carbaryl (Bouchard *et al.*, 2008 ; Bouchard *et al.*, 2005 ; Bouchard *et al.*, 2006 ; Bouchard *et al.*, 2003 ; Gosselin *et al.*, 2004). Elle a également été appliquée aux fongicides phtalimides, en particulier au captane et au folpet (Berthet, Bouchard et Danuser, 2012 ; Berthet, Bouchard, Valcke, *et al.*, 2012 ; Berthet, Bouchard et Vernez, 2012 ; Heredia-Ortiz *et al.*, 2013 ; Heredia-Ortiz et Bouchard, 2012).

Ce type de modèle a été développé par notre équipe pour simuler la cinétique des pyréthriinoïdes perméthrine et cyperméthrine chez l'humain (Bouchard *et al.*, 2016 ; Côté et Bouchard, 2018), mais également de la lambda-cyhalothrine (Bouchard *et al.*, 2019). D'autres équipes ont développé des modèles toxicocinétiques pour la perméthrine (Darney *et al.*, 2018 ; Tornero-Velez *et al.*, 2012 ; Willemin *et al.*, 2016) et la deltaméthrine (Godin *et al.*, 2010 ; Mirfazaelian *et al.*, 2006), mais pas pour la lambda-cyhalothrine. La modélisation toxicocinétique effectuée par notre équipe à partir des données recueillies chez des volontaires exposés dans des conditions contrôlées a confirmé que la cinétique des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine était similaire à celle des métabolites de la perméthrine et cyperméthrine (Ratelle *et al.*, 2015a, 2015b). Pour simuler l'absorption par voie orale, le modèle conceptuel simulant le devenir de la lambda-

cyhalothrine et de ses métabolites servant de biomarqueurs d'exposition s'est donc avéré semblable à celui de la perméthrine et à la cyperméthrine, bien que les métabolites spécifiques soient différents.

Toutefois, pour simuler l'absorption cutanée, la modélisation de la cinétique de la lambda-cyhalothrine a été raffinée par rapport à celle de la perméthrine et la cyperméthrine grâce aux nouvelles données toxicocinétiques acquises chez des volontaires exposés par voie cutanée (Bouchard *et al.*, 2019 ; Khemiri *et al.*, 2018). Le modèle amélioré inclut trois compartiments cutanés, représentant : i) la lambda-cyhalothrine à la surface de la peau ; ii) la lambda-cyhalothrine à l'intérieur des structures de la peau ; iii) les métabolites CFMP et 3-PBA dans la structure de la peau. Ce modèle suppose qu'une partie de la lambda-cyhalothrine atteint la circulation systémique sous forme inchangée alors qu'une autre partie est sous forme métabolisée. La présence d'un métabolisme au niveau de la peau est en accord avec les données disponibles dans la littérature, qui indiquent la présence de carboxylestérases dans les structures internes de la peau, ces enzymes étant à la base du métabolisme de la lambda-cyhalothrine (Fu *et al.*, 2016 ; Yang *et al.*, 2009).

Cette présence de carboxylestérases dans la peau peut modifier la cinétique de cette substance lorsqu'absorbée par voie cutanée, comparativement à l'ingestion. Par ailleurs, ces résultats montrent que les niveaux urinaires de métabolites de la lambda-cyhalothrine sont très faibles à la suite d'une exposition cutanée comparativement à ceux observés après une ingestion (Khemiri *et al.*, 2018). Ceci a donc un impact majeur dans l'interprétation de données de biosurveillance de l'exposition chez les travailleurs exposés à la lambda-cyhalothrine par cette première voie.

#### **1.1.4 Impact de divers facteurs, et en particulier de la coexposition à plusieurs pesticides, sur la variabilité dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition**

Certaines études publiées en milieu agricole ont tenté de mieux comprendre l'influence de divers facteurs (déterminants) sur les données de biosurveillance de l'exposition aux pesticides, mais pas spécifiquement pour les formulations à base de pyréthriinoïdes. Ces études se limitent à l'évaluation de l'impact des tâches de travail et des différentes méthodes de manipulation et d'application de pesticides (Bravo *et al.*, 2022 ; Coronado *et al.*, 2004 ; Grover *et al.*, 1986 ; Jones, 2020 ; Lopez-Galvez *et al.*, 2018 ; Ratelle *et al.*, 2016 ; Wang *et al.*, 2007), ou encore, de l'efficacité d'équipements de protection individuelle (Bravo *et al.*, 2022 ; Krieger et Dinoff, 2000).

Dans le cadre d'une recherche financée par l'IRSST, l'impact de facteurs, tels que les tâches de travail sur les niveaux et la variabilité biologique de biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes perméthrine et cyperméthrine, a été évalué chez des travailleurs agricoles (Bouchard *et al.*, 2016 ; Ferland *et al.*, 2015 ; Ratelle *et al.*, 2016). Cette recherche a été, à notre connaissance, la première publiée sur le suivi biologique de l'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes en milieu agricole au Québec. Les résultats ont

montré que les profils temporels urinaires de biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine chez des agriculteurs de cultures légumières au Québec variaient selon les tâches effectuées (épandage, inspection, cueillette, désherbage). En particulier, la tâche professionnelle principale était directement associée aux niveaux de biomarqueurs d'exposition observés. Les applicateurs de pesticides présentaient généralement des valeurs biologiques plus élevées que les travailleurs effectuant des tâches telles que le désherbage, la récolte ou l'inspection des champs. Cette étude a donc montré qu'une attention particulière devrait donc être portée aux applicateurs de pesticides dans des études futures ou pour le suivi en routine. Les résultats obtenus ont également montré qu'un travail dans une zone traitée (inspection, cueillette ou désherbage) peut accroître l'exposition aux pyréthriinoïdes, ce qui indique que les pratiques de travail ainsi que le port d'équipements de protection individuelle devraient être évalués de façon plus systématique chez les agriculteurs. Bien que la perméthrine et la cyperméthrine aient été ciblées, aucune étude de suivi biologique de l'exposition n'a été réalisée et publiée chez des travailleurs agricoles au Québec à la suite d'un épisode d'exposition à la lambda-cyhalothrine, abondamment utilisée en culture maraîchère et fruitière. Lors de notre dernière étude en milieu agricole (Bouchard *et al.*, 2016), les applicateurs avaient confirmé utiliser la lambda-cyhalothrine à la même période.

Nos derniers travaux ont par ailleurs soulevé la question de l'exposition multiple à plusieurs pesticides et l'impact que cette coexposition (exposition concomitante ou exposition séquentielle) pourrait avoir sur l'interprétation des données de biosurveillance (Bouchard *et al.*, 2016 ; Khemiri *et al.*, 2017 ; Ratelle *et al.*, 2015a, 2015 b). À l'heure actuelle, il manque de données visant à documenter l'influence de déterminants majeurs des niveaux de biomarqueurs d'exposition à des pesticides fréquemment utilisés en milieu agricole, incluant l'influence de la coexposition à plusieurs pesticides.

De façon globale, les données publiées dans la littérature scientifique sur l'impact de la coexposition sur le comportement biologique de pesticides et en particulier de leur toxicocinétique dans l'organisme sont très limitées. Elles proviennent essentiellement d'études *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal. Quelques études *in vitro* sur des cultures cellulaires ont montré que la coexposition à des pesticides peut avoir un impact sur la vitesse de métabolisme des substances (Abass et Pelkonen, 2013 ; Joo *et al.*, 2007 ; Tang *et al.*, 2002). D'autres études ont rapporté que les principales enzymes impliquées dans la biotransformation des pyréthriinoïdes, notamment les CYP450s (CYP1A1, 1A2, 2A1, 2B1, 2B2, 2E1, 3A1, 3A2, 3A4, 3A5, 4A1, 2C8, 2C9, 2C19), sont aussi impliquées dans la biotransformation de plusieurs autres pesticides employés de façon concomitante en agriculture (Joo *et al.*, 2007 ; Martinez *et al.*, 2018 ; Scollon *et al.*, 2009 ; Yang *et al.*, 2009). En particulier, les pyréthriinoïdes et les phtalimides comme le captane sont métabolisés par des enzymes CYP450 communes, soit les CYP 3A, CYP1A1, 1A2, CYP2A1, 2B1 dans le foie, notamment (Paolini *et al.*, 1999). Une inhibition de ces enzymes hépatiques par les phtalimides a été notée dans cette dernière étude.

Une étude *in vivo* chez l'animal a aussi montré que la coexposition à des insecticides organophosphorés en mélange binaire avait un impact sur leur vitesse d'absorption et d'élimination (Timchalk *et al.*, 2005). Concernant les pyréthriinoïdes spécifiquement, les études animales *in vivo* publiées sont limitées. Deux études ont rapporté une diminution de l'excrétion des métabolites urinaires de pyréthriinoïdes chez des rats coexposés avec des insecticides organophosphorés (Hirosawa *et al.*, 2011 ; Wielgomas et Krechniak, 2007). Dans la première étude, des rats prétraités avec l'insecticide organophosphoré dichlorvos, à différentes doses (1,5 mg/kg pc ou 0,3 mg/kg pc), ont ensuite été exposés à une dose unique du pyréthriinoïdes cis-perméthrine (20 mg/kg pc). Une semaine après l'administration de la cis-perméthrine, les quantités totales du métabolite 3-PBA dans l'urine étaient significativement plus faibles dans le groupe prétraité à forte dose de dichlorvos comparativement au groupe témoin (Hirosawa *et al.*, 2011). Dans la seconde étude, des rats ont été exposés oralement, de façon répétée, sept jours par semaine pendant 28 jours, soit à une dose de 10 mg/kg pc du pesticide organophosphoré chlorpyrifos ou du pyréthriinoïde  $\alpha$ -cyperméthrine ou soit à 5 mg/kg pc de chacun de ces composés en mélange. Les auteurs ont rapporté une réduction de 30 % de l'excrétion du métabolite 4-OH-3PBA dans le groupe des rats coexposés (exposé au mélange de pesticides) comparativement au groupe exposé uniquement à la  $\alpha$ -cyperméthrine (Wielgomas et Krechniak, 2007). Une des rares études cinétiques humaines disponibles concerne des volontaires exposés oralement dans des conditions contrôlées au pyréthriinoïde deltaméthrine seul ou en mélange avec le chlorpyrifos-méthyle (Sams et Jones, 2011). À partir des profils temporels de 3-PBA dans l'urine, les auteurs ont rapporté une demi-vie d'élimination apparente en moyenne plus longue après administration en mélange (7,1 et 10,1 h, respectivement, pour l'exposition à la deltaméthrine seule et en mélange). Cette demi-vie d'élimination apparente étant déterminée à partir de la pente d'attrition des niveaux urinaires, sa valeur dépend de plusieurs processus physiologiques, incluant le métabolisme, le stockage et le transfert du sang vers l'urine et les fèces. Toutes ces études ont donc rapporté une diminution de l'excrétion urinaire des biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes chez des animaux ou des volontaires coexposés avec des insecticides organophosphorés. Cependant, les doses administrées étaient relativement élevées par rapport aux niveaux d'exposition des travailleurs et les scénarios d'exposition (coexposition pyréthriinoïdes/organophosphorés) étaient peu représentatifs du contexte d'exposition des travailleurs du Québec.

En ce qui concerne les pyréthriinoïdes plus spécifiquement, notre équipe a évalué expérimentalement l'influence de la coexposition au fongicide captane sur les profils cinétiques des principaux métabolites de la lambda-cyhalothrine (Bossou *et al.*, 2020). L'hypothèse a priori était que le captane pouvait interférer avec la voie de métabolisation des pyréthriinoïdes par les CYP450 ou les mécanismes d'excrétion (Paolini *et al.*, 1999 ; Wielgomas et Krechniak, 2007) d'une manière dose-dépendante. Dans l'étude de Bossou *et al.* (2020), des groupes de rats Sprague-Dawley mâles ont été exposés par voie orale par gavage à la lambda-cyhalothrine seule (2,5 ou 12,5 mg/kg p.c.) ou à un mélange binaire de lambda-cyhalothrine et de captane (2,5/2,5 ou 2,5/12,5 ou

12,5/12,5 mg/kg p.c.) et les résultats ont montré que la coexposition entraînait une tendance à la baisse des niveaux d'excrétion des métabolites dans le groupe recevant la dose la plus élevée, en particulier pour le 4-OH3PBA. Encore une fois, ces résultats animaux ne peuvent pas être directement extrapolés à l'homme pour l'interprétation des données de biosurveillance, car les doses d'exposition expérimentales étaient beaucoup plus élevées que celles estimées dans les conditions d'exposition professionnelle chez l'homme (< 1 µg/kg pc/jour) (Chester *et al.*, 1992). En outre, il pourrait y avoir des différences interspèces dans la toxicocinétique. Par conséquent, l'impact de la coexposition dans des contextes réels chez les travailleurs reste à vérifier.

En situation d'exposition réelle chez des travailleurs, il n'existe pas d'étude ayant évalué systématiquement l'impact de la coexposition à plusieurs pesticides sur le comportement cinétique de ces molécules dans l'organisme et donc sur le profil des biomarqueurs d'exposition. Il n'y a pas d'études non plus qui ont évalué l'impact de la coexposition chez les travailleurs sur la variabilité dans les niveaux biologiques, par rapport à d'autres facteurs. Tel que mentionné précédemment, afin de bien interpréter la signification d'une mesure de ces biomarqueurs d'exposition, il devient nécessaire de bien comprendre leur comportement toxicocinétique dans l'organisme (c'est-à-dire leur vitesse d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion) et l'influence de paramètres comme la coexposition à d'autres pesticides.

#### **1.1.5 La toxicocinétique et modélisation biomathématique pour évaluer l'impact de la coexposition**

L'approche de modélisation toxicocinétique développée par notre équipe de recherche (Berthet, Bouchard, Valcke, *et al.*, 2012 ; Bouchard *et al.*, 2003), pour relier les doses absorbées de contaminants à l'évolution de la charge corporelle du composé parent et ses métabolites et à l'excrétion de biomarqueurs pour différents scénarios d'exposition, peut notamment servir d'outil privilégié pour l'étude de l'impact de la coexposition sur la cinétique. En ajustant le modèle développé par notre équipe pour simuler la cinétique de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites (Bouchard *et al.*, 2019) à des données obtenues sur les profils temporels de biomarqueurs d'exposition chez des travailleurs et en variant les paramètres clés du modèle comme ceux décrivant l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion, il est possible de vérifier les processus biologiques affectés par la coexposition.

#### **1.1.6 Évaluation de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la variabilité de biomarqueurs d'exposition**

Dans des conditions d'exposition réelle chez des travailleurs, il est aussi possible d'évaluer l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la variabilité dans les biomarqueurs d'exposition. Bien que la coexposition n'ait pas été évaluée précédemment, tel que mentionné déjà, l'étude de Ratelle *et al.* (2016) a permis d'évaluer

l'impact de divers facteurs sur la variabilité biologique de biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et cyperméthrine chez un groupe de travailleurs de cultures légumières, par des analyses statistiques multivariées. L'approche utilisée dans cette étude peut être reproduite pour d'autres travailleurs agricoles et d'autres types de cultures et surtout être adaptée pour tenir compte de la variable coexposition en plus d'autres variables pouvant contribuer de façon significative à la variabilité dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition.

### **1.1.7 Le pyréthrianoïde lambda-cyhalothrine et le fongicide captane comme pesticides sentinelles pour l'étude de l'impact de la coexposition sur les niveaux de biomarqueurs**

L'étude de l'impact de la coexposition sur les niveaux de biomarqueurs d'exposition implique de cibler un milieu agricole donné, des pesticides largement utilisés, appliqués en coexposition dans une même culture et dont les applications sont fréquentes durant la saison. Idéalement, il faut aussi des pesticides métabolisés par les mêmes enzymes. C'est le cas notamment de la lambda-cyhalothrine et du captane. La lambda-cyhalothrine figure aux premiers rangs des insecticides utilisés en culture maraîchère et vergers (Santé Canada, 2021a). Son utilisation est notamment abondante sur les petits fruits, tels que les fraises, une production agricole importante au Québec. Le captane est un fongicide également largement appliqué en cultures maraîchères et fruitières, notamment dans la culture de fraises (Santé Canada, 2018). Ces deux pesticides sont utilisés de façon concomitante ou séquentielle. Le délai avant retraitement (*Retreatment Interval* ou RTI) pour la lambda-cyhalothrine et le captane est normalement de sept jours. L'intervalle d'entrée restreint (*Restricted-Entry Interval* ou REI) pour des activités postapplication dans un champ traité est de 12 heures pour la lambda-cyhalothrine et le captane. Le délai d'attente avant récolte (DAAR ou *Preharvest Interval* PHI) est de sept jours pour la lambda-cyhalothrine et de 24 heures pour le captane (SAGÉ pesticide, 2022 a, 2022b). La lambda-cyhalothrine et le captane subissent aussi tous les deux l'action des enzymes cytochromes P450 (CYP1A1, 1A2, 3A1, 3A2 notamment et potentiellement 3A4) (Abass *et al.*, 2009 ; Hedges *et al.*, 2020 ; Kolukisaoglu *et al.*, 2010 ; Paolini *et al.*, 1999 ; Yang *et al.*, 2009). Ces pesticides s'avèrent donc d'intérêt pour l'étude de l'impact de la coexposition sur les niveaux de biomarqueurs. En particulier, dans un contexte d'exposition réelle chez des travailleurs agricoles, tels que les travailleurs de la culture de fraises, il est possible d'étudier l'impact de la coexposition au captane sur la cinétique du pyréthrianoïde lambda-cyhalothrine et de la mesure de biomarqueurs d'exposition.

## 2. OBJECTIFS DE RECHERCHE

La présente recherche vise à évaluer l'impact de la coexposition sur les biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles.

Les objectifs spécifiques sont de :

- i) documenter l'impact de la coexposition sur le profil temporel des biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes dans un contexte semi-contrôlé ;
- ii) vérifier, dans des conditions d'exposition réelles, si la coexposition est un déterminant majeur de la variabilité dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition ;
- iii) d'utiliser la modélisation toxicocinétique pour vérifier l'impact de la coexposition sur la cinétique des biomarqueurs d'exposition.

Cette recherche a pour première hypothèse que l'étude des profils cinétiques, de l'utilisation de la modélisation toxicocinétique et d'approches statistiques permettra de vérifier l'impact de la coexposition sur les biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes chez les travailleurs et d'identifier la contribution de ce facteur à la variabilité dans les données de surveillance biologique. L'étude a pour seconde hypothèse que les données recueillies pour des pesticides sentinelles seront extrapolables à d'autres pesticides et d'autres scénarios de coexposition.

### 3. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée s'appuie sur les projets passés sur le développement de biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthriinoïdes et de modèles toxicocinétiques spécifiques à ces molécules. En utilisant le pyréthriinoïde lambda-cyhalothrine et le fongicide captane comme pesticides sentinelles pour l'étude de cette coexposition, cette recherche comprend trois volets :

- 1) une étude cinétique des biomarqueurs d'exposition au pyréthriinoïde lambda-cyhalothrine chez des travailleurs qui sont potentiellement les plus exposés, suite à une application de lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane ;
- 2) une étude transversale chez des travailleurs, dans leurs conditions de travail usuelles, sur l'impact de la coexposition au captane sur les variations dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine ;
- 3) l'adaptation d'un modèle toxicocinétique de la lambda-cyhalothrine, développé dans le cadre du projet IRSST 2015-0013 (Bouchard *et al.*, 2019) pour vérifier si la coexposition avec le captane a un impact sur la cinétique de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine, à l'aide des données de l'étude cinétique chez les travailleurs.

#### 3.1 Volet 1 – Étude de l'impact de la coexposition sur la cinétique détaillée de biomarqueurs chez un groupe restreint de travailleurs

Dans le volet 1, une étude des profils urinaires détaillés de biomarqueurs d'exposition au pyréthriinoïde lambda-cyhalothrine a été réalisée chez un groupe de travailleurs, suivant un épisode d'exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le fongicide captane. Ces données ont été ensuite utilisées dans le modèle toxicocinétique élaboré par notre équipe pour ce pyréthriinoïde pour prédire l'impact de la coexposition au captane chez les travailleurs sur la cinétique de biomarqueurs urinaires de la lambda-cyhalothrine.

##### 3.1.1 Participants à l'étude

Les travailleurs ciblés étaient des travailleurs agricoles exposés à la lambda-cyhalothrine seule, ou encore, en combinaison avec le captane. Les travailleurs de la culture de fraises ont été ciblés, car cette culture représente une production importante au Québec qui implique un grand nombre de travailleurs et les pyréthriinoïdes et fongicides sont utilisés largement dans ces champs (MAPAQ, 2020, 2021). Les travailleurs ont été recrutés à l'aide du Répertoire québécois des producteurs horticoles obtenu auprès de l'Association des producteurs de fruits et légumes du Québec (APFQ). À partir de cette liste de fermes organisées par ville et par type de culture, les producteurs de fraises situés dans un rayon de 100 km de l'Université de Montréal ont été contactés par téléphone (à l'aide d'un texte

standard) afin d'évaluer leur volonté de solliciter leurs employés effectuant des pulvérisations dans les champs pour participer à l'étude.

Pour le volet 1 de l'étude, les applicateurs, identifiés comme plus à risque dans les études précédentes réalisées par notre équipe (Bouchard *et al.*, 2016), ont été visés en particulier, mais d'autres tâches dans les champs traités effectués par ces applicateurs ont été également évaluées. Les critères d'admissibilité étaient que i) l'opérateur prévoyait appliquer des formulations contenant la matière active lambda-cyhalothrine (Matador<sup>®</sup>, Silencer<sup>®</sup>, Demand CS<sup>®</sup>, Warrior<sup>®</sup>), seule ou en combinaison avec le fongicide captane (Captan<sup>®</sup>, Supra Captan 80 WDG<sup>®</sup>, Captan 80-WP<sup>®</sup>, Maestro<sup>®</sup>) pendant l'été dans le cadre de ses activités normales, et ii) il était disposé à fournir une collecte d'urine de 24 heures avant l'application (-24 - 0 h avant l'application) et toutes les urines sur une période d'au moins trois jours après la pulvérisation (0 - 72 h après l'application). Les critères d'inclusion comprenaient également l'absence de problème médical et le fait que le travailleur ne prenait pas (sur une base chronique) de médicaments susceptibles d'interférer avec l'élimination des biomarqueurs d'intérêt.

Les applicateurs admissibles qui ont manifesté un intérêt à participer à l'étude ont reçu, par courrier électronique, une lettre de recrutement accompagnée d'un formulaire d'information et de consentement (FIC) expliquant les étapes et les exigences de l'étude, les considérations éthiques, les risques et les avantages de l'étude, ainsi qu'une confirmation de rendez-vous. Quelques semaines après l'envoi des documents, un membre du personnel de notre laboratoire a rencontré les applicateurs pour leur fournir des détails supplémentaires sur l'étude, revoir le protocole d'échantillonnage, répondre à leurs questions et obtenir leur consentement éclairé par écrit pour participer à l'étude. L'objectif de recrutement était d'avoir au moins cinq à sept applicateurs pour obtenir leur profil d'excrétion détaillé des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine après trois épisodes d'exposition préétablis.

Plus précisément, les applicateurs ont été suivis i) après avoir pulvérisé des formulations de pesticides contenant de l'insecticide lambda-cyhalothrine seul dans un champ de fraises (nommé E1), ii) après avoir pulvérisé des formulations de pesticides contenant de la lambda-cyhalothrine mélangée à du fongicide captane (nommé E2) ou iii) après être rentrés dans une zone traitée à la fois à la lambda-cyhalothrine et au captane (nommé E3). Deux autres scénarios d'exposition ont été documentés, l'un après l'application de la lambda-cyhalothrine seule dans un champ de maïs sucré pour un travailleur (E4) et l'autre où le captane a été appliqué dans un champ de fraises préalablement traité les jours précédents avec une formulation contenant de la lambda-cyhalothrine (E5).

L'étude a été menée pendant l'été 2019 et 2020. Après la première année de collecte de données, tous les scénarios d'exposition prévus n'ont pas été couverts pour atteindre l'objectif de recrutement. Les participants suivis au cours de la première année et prévoyant de pulvériser des pesticides l'année suivante ont été recrutés une nouvelle fois

au cours de la deuxième année. Des efforts ont également été faits pour atteindre et recruter de nouvelles exploitations au cours de la deuxième année de l'étude.

Pour l'ensemble des applicateurs recrutés, quatorze applications de lambda-cyhalothrine, seule (E1 et E4) et onze applications de la lambda-cyhalothrine mélangée à du captane (E2) ont été réalisées. Deux épisodes de réentrée (E3) ont également été suivis, ainsi qu'un scénario où le captane a été appliqué dans un champ traité trois jours auparavant avec de la lambda-cyhalothrine (E5).

L'étude a reposé sur une participation volontaire des individus. Les personnes ayant participé à l'étude ont signé un formulaire de consentement libre et éclairé, après avoir reçu toute l'information nécessaire concernant le projet. Chaque participant a été libre de se retirer à tout moment s'il le désirait, sans aucun préjudice. Le protocole de l'étude, le formulaire de consentement, ainsi que les autres documents pertinents ont été approuvés par le Comité d'éthique de la recherche clinique (CERC) de l'Université de Montréal. Aucune autre analyse que celles prévues n'a été réalisée sur les échantillons ; l'anonymat des participants a aussi été respecté par une codification des échantillons.

### **3.1.2 Prélèvement et manipulation de l'urine**

Pour ce volet 1, un nombre restreint de travailleurs a été recruté, mais le profil détaillé de l'excrétion de biomarqueurs d'exposition a été documenté suivant trois épisodes d'exposition préétablis à la lambda-cyhalothrine seule ou en coexposition. Pour l'épisode 1 (E1), la lambda-cyhalothrine a été appliquée seule et les profils temporels de ses métabolites urinaires, utilisés comme biomarqueurs d'exposition, ont été établis chez les applicateurs sur une période de trois jours après le début de l'application (considérant la vitesse d'élimination rapide de ce pesticide (Khemiri *et al.*, 2017, 2018). Pour l'épisode 2 (E2, plus de 7 jours après l'épisode 1), le captane et la lambda-cyhalothrine ont été appliqués de façon concomitante et les profils temporels des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine ont été établis chez les applicateurs sur une période de trois jours suivant le début de l'application. Pour l'épisode 3 (E3), les profils temporels de biomarqueurs d'exposition ont été documentés lors de tâches (telles que la cueillette et l'inspection) dans la zone où le captane et la lambda-cyhalothrine ont été appliqués simultanément. Cela a permis de déterminer l'absorption et l'élimination des pyréthrinoïdes chez les travailleurs après une période d'exposition et l'impact de la coexposition sur les profils temporels et les quantités excrétées.

Pour chaque participant, toutes les urines durant les trois jours suivant le début de la période d'application de la lambda-cyhalothrine seule ou en coexposition ou encore un travail dans la zone traitée avec le captane et la lambda-cyhalothrine ont été collectées, dans des pots distincts, ainsi qu'une urine contrôle préexposition. Plus précisément, les travailleurs recrutés ont été invités à effectuer une collecte urinaire sur une période de 24 heures avant le début d'un épisode de pulvérisation de lambda-cyhalothrine seule ou

mélangée au captane, afin d'établir le niveau de base d'exposition. L'urine sur cette période de 24 heures a été recueillie dans un seul contenant. Dans un deuxième temps, les participants ont été invités à recueillir toutes les urines (mictions) pendant les trois jours suivant la pulvérisation, en utilisant des bouteilles Nalgene® en polypropylène de 500 ml pour chaque miction complète. Chaque applicateur a fourni des échantillons d'urine sur une période de trois jours après l'application d'une formulation de pesticide contenant de la lambda-cyhalothrine seule (E1) et après une application de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine mélangée à du captane (E2). Certains applicateurs ont également effectué des tâches dans la zone traitée à la lambda-cyhalothrine et au captane dans les jours suivant la pulvérisation et ont donc également fourni des échantillons d'urine sur trois jours après leur entrée dans un champ traité (E3). Il a également été demandé aux participants de ne pas modifier leurs habitudes de travail pendant la période de biosurveillance.

Il a été demandé aux participants d'écrire la date et l'heure de chaque miction sur l'étiquette d'identification apposée sur les bouteilles de collecte Nalgene®. Les échantillons collectés ont été conservés soit dans la chambre froide de l'agriculteur, soit dans des glacières avec des packs de glace fournis par notre équipe. Les échantillons étaient ramassés quotidiennement sur le lieu de travail par un membre de notre équipe de recherche et apportés directement au laboratoire où les volumes d'urine ont été mesurés à l'aide de cylindres gradués. Deux aliquotes de 120 ml par bouteille de collecte ont été préparées et placées dans des tubes Sarstedt en polypropylène pour être conservées à -20 °C jusqu'à l'analyse.

Tous les participants ont été bien informés de l'importance d'une collecte d'urine complète sans omission. Ils ont également été indemnisés pour leur temps et leurs efforts afin d'assurer la conformité au protocole et de limiter la proportion de collectes d'urine incomplètes. Les participants ont aussi été invités à noter tout prélèvement d'urine manquant dans un questionnaire rempli quotidiennement. De plus, au moment de récupérer les pots d'urine, les membres de l'équipe de recherche ont vérifié les réponses aux questionnaires. Cependant, un participant n'a pas collecté d'échantillons d'urine de 24 heures et a été exclu des analyses.

### **3.1.3 Analyse de l'urine et quantification des métabolites pour l'analyse des données**

Les concentrations de métabolites de la lambda-cyhalothrine ont été mesurées dans chaque échantillon d'urine, à savoir le CFMP, le 3-PBA et le 4-OH3PBA. Le CFMP est spécifique à la lambda-cyhalothrine et à la cyfluthrine tandis que le 3-PBA et le 4-OH3PBA sont communs à plusieurs pyréthriinoïdes dont la lambda-cyhalothrine, la perméthrine, la cyperméthrine. Les acides *cis*- et *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxyliques (*cis*- et *trans*-DCCA), qui sont des métabolites formés par la perméthrine et la cyperméthrine, ont également été mesurés afin d'évaluer

si les travailleurs étaient exposés de manière concomitante à d'autres pyréthriinoïdes largement utilisés dans les cultures agricoles, afin d'éviter une mauvaise interprétation des résultats.

Tous les métabolites ont été extraits d'échantillons d'urine et traités selon une méthode déjà développée dans notre laboratoire (Bossou *et al.*, 2022 ; Khemiri *et al.*, 2018). En bref, 5 ml d'urine ont été hydrolysés avec l'enzyme  $\beta$ -glucuronidase/arylsulfatase pour obtenir la somme des métabolites libres et glucurono- et sulfo-conjugués. Les échantillons ont ensuite été soumis à une extraction en phase solide (SPE) et les métabolites ont été élués dans du méthanol et analysés par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse à triple quadripôle (UHPLC-MS/MS). Un système HPLC Agilent modèle 1260 avec un injecteur automatique d'échantillons et un compartiment de colonne thermostaté couplé à un spectromètre de masse triple quadripolaire (QQQ) modèle 6490 (Mississauga, Canada) avec une source d'ionisation par électrobulbation jetstream (AJS ESI) fonctionnant en mode négatif a été utilisé. Les analytes ont été séparés à l'aide d'une colonne C18 Zorbax Eclipse plus (2,1 x 50 mm ; 1,8  $\mu$ m) d'Agilent maintenue à une température de 40 °C. La phase mobile était constituée de : l'éluant A' composé d'eau et d'acide acétique à 0,01 %, et l'éluant B d'acétonitrile et d'acide acétique à 0,01 %. L'éluion a été effectuée à l'aide d'un gradient de solvant, à un débit de 0,400 ml/min, avec une durée totale d'exécution de 15 minutes. Le gradient de solvant suivant a été utilisé : (i) 2 % d'éluant B pendant 2 min, (ii) gradient linéaire à 25 % d'éluant B de 2 à 2,5 min, (iii) maintien à 25 % d'éluant B de 2,5 à 3,5 min, (iv) augmentation à 50 % d'éluant B de 3,5 à 4 min puis (v) à 55 % d'éluant B de 4 à 7,5 min, (vi) gradient linéaire à 98 % d'éluant B de 7,5 à 8 min, (vii) maintien à 98 % d'éluant B de 8 à 9,5 min, (viii) et retour aux conditions initiales de 2 % d'éluant B en 0,5 min. Les échantillons ont été conservés à 5 °C sur le plateau d'injection et le volume d'injection a été fixé à 5  $\mu$ L. Les temps de rétention des analytes étaient : 8,3 min pour le CFMP, 7,6 min pour le 3PBA, 6,6 min pour le 4-OH3PBA, 7,6 min pour le *trans*-DCCA et 7,8 min pour le *cis*-DCCA.

Les analytes séparés ont été déterminés à l'aide d'un spectromètre de masse triple quadripolaire fonctionnant en mode de surveillance de réactions multiples (MRM) en utilisant les conditions expérimentales suivantes : température du *Sheath Gas* (N<sub>2</sub>) à 365 °C et débit du *Sheath Gas* de 10 L/min, pression du gaz du nébuliseur de 50 psi ; température du *Drying Gas* (N<sub>2</sub>) à 200 °C et débit de 12 L/min ; *Capillary Voltage* (V<sub>cap</sub>) à 3000 V ; *Nozzle Voltage* à 1000V ; fragmenteur à 380 V, énergie de collision (CE) de 9V pour le CFMP, 21 V pour le 4-OH3PBA, 9 et 33 V pour le 3-PBA, 10 V pour le *trans*- et le *cis*-DCCA, 25V pour l'étalon interne <sup>13</sup> C<sub>6</sub> 3-PBA et 10V pour l'autre étalon interne <sup>13</sup> C<sub>2</sub> 1D *trans*-DCCA. L'acquisition des données a été effectuée sur trois segments temporels différents. De 0 à 5 min, le flux chromatographique a été détourné vers les déchets afin de réduire la contamination de l'instrument par les espèces hydrophiles éluant dans les premières minutes. Pendant le deuxième segment de temps, de 5 à 13 min, le flux chromatographique a été dirigé vers le spectromètre de masse et les transitions MRM

suivantes ont été enregistrées :  $m/z$  241,02>204,90, 35,00 pour le CFMP,  $m/z$  213,05>169,00, 92,80 pour le 3-PBA,  $m/z$  229,05> 108,70, 99,00 pour le 4-OH3BPA et  $m/z$  207,00>34,90 pour le *trans*- et le *cis*-DCCA. Les transitions pour les étalons internes étaient  $m/z$  212,00>34,90 pour le  $^{13}\text{C}_2$  1D *trans*-DCCA et  $m/z$  219,07>99,00 pour le  $^{13}\text{C}_6$  3-PBA. Dans le troisième segment de temps, de 13 à 15 min, la polarité du spectromètre de masse a été commutée en mode positif afin de diminuer la contamination de l'instrument par la matrice très complexe. La limite de détection était de 50 à 125 fmol d'extrait urinaire injecté dans la colonne selon l'analyte, ce qui correspond à 2 à 5 pmol/ml d'urine.

Les concentrations de créatinine ont également été mesurées dans l'urine à l'aide de la méthode de Jaffé, une méthode alcaline à l'acide picrique avec déprotéinisation (test colorimétrique enzymatique PAP de Boehringer Mannheim, Allemagne). Les profils temporels des concentrations de métabolites de la lambda-cyhalothrine corrigées en fonction de la créatinine ( $\mu\text{mol/mol}$  de créatinine) et l'excrétion cumulée sur la période de collecte de trois jours après l'application (pmol/kg pc) ont ensuite été établies pour chaque participant et chaque scénario d'exposition (E1, E2, E3).

### 3.1.4 Questionnaire

Au moment de l'inscription, les participants ont été invités à remplir un premier questionnaire pour documenter les données démographiques (âge, sexe, poids corporel (pc), et adresse de résidence) ainsi que les conditions de santé connues, l'expérience de travail agricole et l'intention d'utiliser les pesticides d'intérêt pendant l'été. Chaque jour de collecte d'urine après l'application (0 - 24, 24 - 48 et 48 - 72 h) pour chaque scénario d'exposition (application de la lambda-cyhalothrine seule (E1) ou application de la lambda-cyhalothrine mélangée avec du captane (E2) ou travail dans un champ traité après l'application (E3)), les participants ont également été invités à remplir un questionnaire autoadministré pour documenter les informations sur l'application du pesticide étudié (date, heures, durée du mélange/chargement/pulvérisation des pesticides ou temps passé dans la zone traitée), l'équipement de protection individuelle, l'utilisation de pyréthrinoides à domicile au cours des 24 heures précédant le prélèvement d'urine, la consommation quotidienne de médicaments, d'alcool, de tabac, les portions de fruits, légumes et céréales. Les données de ces questionnaires ont été utilisées pour vérifier les facteurs potentiels pouvant influencer les niveaux d'excrétion des biomarqueurs urinaires. Un questionnaire préexposition (-24 - 0 h avant l'application) a également été rempli pour recueillir des informations sur l'exposition et les activités pertinentes au cours des 24 heures précédant le début de la pulvérisation. Ce questionnaire de préapplication a permis de vérifier que les travailleurs suivis dans le cadre de ce travail n'avaient pas appliqué de formulations à base de lambda-cyhalothrine, que ce soit sur leur lieu de travail ou pour un usage résidentiel, dans les 24 heures précédant le début de la pulvérisation de lambda-cyhalothrine ou de lambda-cyhalothrine plus captane. Les questionnaires ont été rédigés dans la langue maternelle (français ou espagnol).

### **3.1.5 Analyse des profils temporels**

Les profils temporels des métabolites de la lambda-cyhalothrine ont été comparés selon les trois scénarios d'exposition (E1, E2 et E3). Pour chaque travailleur, les formes des profils temporels détaillés (vitesse d'augmentation et d'attrition dans les niveaux biologiques) et les quantités excrétées selon les trois scénarios, en absence ou en présence de coexposition ont servi à établir l'impact de la coexposition sur la cinétique urinaire des biomarqueurs. Dans le cadre du volet 3 de l'étude, ces données de profils temporels ont été aussi intégrées dans un modèle toxicocinétique disponible pour la lambda-cyhalothrine afin de vérifier l'impact de la coexposition sur la cinétique des métabolites urinaires. Les autres facteurs pouvant influencer les niveaux urinaires et documentés par questionnaire et par observation terrain ont été également évalués. Puisque le nombre de participants est faible dans le volet 1, ces données ont été utilisées pour une évaluation au cas par cas (travailleur par travailleur). C'est plutôt essentiellement dans le volet 2 de la recherche que les données de questionnaire ont été utiles pour évaluer, par approche statistique, l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur les niveaux de biomarqueurs d'exposition.

## **3.2 Volet 2 – Étude de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs**

Dans le volet 2, une étude transversale de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs a été réalisée. Ce volet a impliqué un échantillonnage chez un plus grand nombre de travailleurs, par rapport au volet 1, mais a reposé sur moins de mesures biologiques par travailleur. Des analyses statistiques multivariées ont servi à évaluer la contribution de la coexposition par rapport à d'autres facteurs dans la variabilité dans les niveaux biologiques de métabolites utilisés comme biomarqueurs d'exposition.

### **3.2.1 Population, cultures cibles et molécules cibles**

Le milieu de travail et la culture ciblés ont été les mêmes que pour le volet 1 de l'étude. Tout comme pour le volet 1, les travailleurs ciblés étaient donc des travailleurs de la culture de la fraise exposés à la lambda-cyhalothrine seule, ou encore, en combinaison avec le captane et les échantillonnages biologiques ont été effectués à l'été 2019 et 2020.

Les travailleurs ont été évalués dans leurs conditions de travail usuelles. Contrairement au volet 1 qui ciblait surtout les applicateurs, 87 travailleurs affectés à différentes tâches (application, désherbage, cueillette, inspection) ont été recrutés en visant une homogénéité entre travailleurs exposés à la lambda-cyhalothrine, seule, versus coexposés au captane. Cette taille d'échantillon repose sur l'effectif utilisé pour une étude précédente pour évaluer, par analyse statistique multivariée, l'impact de divers facteurs

personnels et déterminants de l'exposition sur la cinétique de biomarqueurs d'exposition à la cyperméthrine chez des travailleurs de la culture maraichère (Ratelle *et al.*, 2016).

La stratégie de recrutement utilisée pour ce volet 2 a été la même que celle décrite dans le volet 1. Les critères d'admissibilité étaient que i) le travailleur prévoyait être exposé à des formulations contenant la matière active lambda-cyhalothrine, (Matador<sup>®</sup>, Silencer<sup>®</sup>, Demand CS<sup>®</sup>, Warrior<sup>®</sup>) seule ou en combinaison avec le fongicide captane (Captan<sup>®</sup>, Supra Captan 80 WDG<sup>®</sup>, Captan 80-WP<sup>®</sup>, Maestro<sup>®</sup>) pendant l'été dans le cadre de ses activités normales, et ii) il était disposé à fournir une collecte d'urine de 24 heures avant l'application (-24 - 0 h avant l'application) et deux urines de 24 h consécutives (0-24 h et 24-48 h) après une période d'exposition (pulvérisation du pesticide ou travail dans un champ traité). Les critères d'inclusion comprenaient également l'absence de problème médical et le fait que le travailleur ne prenait pas (sur une base chronique) de médicaments susceptibles d'interférer avec l'élimination de nos biomarqueurs d'intérêt.

Par ailleurs, les mêmes considérations éthiques que celles mentionnées dans le volet 1 de l'étude ont été respectées.

### **3.2.2 Collectes urinaires et mesure de biomarqueurs d'exposition**

Les travailleurs recrutés ont été invités à fournir une première urine complète du matin avant un épisode d'exposition afin d'établir les niveaux de base d'exposition ainsi que deux collectes urinaires de 24 h consécutives, suivant un épisode d'application de la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane ou un travail dans les champs traités. Les concentrations de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine, le CFMP et 3-PBA, ont été analysées dans les urines par la méthode validée dans notre laboratoire (Bossou *et al.*, 2022 ; Khemiri *et al.*, 2018).

### **3.2.3 Questionnaires et observations sur le terrain**

De la même façon que ce qui a été décrit précédemment pour le volet 1, les déterminants potentiels des niveaux de biomarqueurs d'exposition, incluant la coexposition à la lambda-cyhalothrine et au captane, les tâches, les pratiques et l'hygiène de travail et les équipements de protection, ainsi que les facteurs de confusion potentiels (facteurs personnels, habitudes de vie) ont été documentés par questionnaire (tableau 1). La même stratégie que celle utilisée dans nos travaux précédents a été suivie (Ratelle *et al.*, 2016). Des membres de l'équipe se sont déplacés également sur le terrain pour des observations au cours de la première journée d'exposition.

**Tableau 1. Variables documentées par questionnaire**

	<b>Variable</b>	<b>Description</b>
<b>Informations physiologiques</b>	Âge	Exprimé en années
	Genre	Homme/ femme
	Poids	Exprimé en kg (ou livres)
	Taille	Exprimé en m (ou pieds)
	Indice de masse corporelle (IMC)	Calculé comme suit : poids/taille <sup>2</sup> et traité en variable continue
	Symptômes	Nausée, maux de tête, crampes d'estomac, diarrhée, perte d'appétit, étourdissements, transpiration, larmoiement, irritation de la peau, irritation des yeux, peau sèche, fatigue excessive
<b>Données sociodémographiques</b>	Scolarité	Primaire et secondaire ou cégep et université, traité en variable dichotomique
	Ethnie	Origine ethnique du participant et de ses parents, traitée en variable dichotomique : Caucasienne ou Latino-Américaine
<b>Habitudes de vie</b>	Tabac	Traité en dichotomique : oui ou non
	Consommation d'alcool	Traité en dichotomique : oui ou non
	Médication	Prise de médicament traité en dichotomique : oui ou non. Type de médicaments et heure d'administration pour tous les médicaments ou produits naturels
<b>Exposition domestique</b>	Traitements	Traitement dans la maison (extermination ou autre), traitement contre les poux, utilisation d'insectifuge, traitement des animaux domestiques contre les puces et les tiques. Traité en variable dichotomique : oui ou non
	Consommation de céréales, fruits et légumes (biologiques et non biologiques)	Nombre de portions quotidiennes de chaque catégorie et type d'aliments (congelé, entier, frais) en moyenne sur les trois jours de suivi biologique. Exprimé selon la portion retrouvée dans le <i>Guide alimentaire canadien</i> (Santé Canada, 2011)

<b>Exposition professionnelle</b>	Durée de l'exposition	Période de préparation/mélange/application de lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane ou encore de travail dans la zone traitée
	Équipement de protection individuelle (EPI)	Catégorie d'EPI : vêtements, protection oculaire, protection respiratoire, protection des pieds, des mains et de la tête
	Tâche de travail	Traité en variable catégorielle : préparation/mélange/application du pesticide et décontamination du matériel, désherbage et cueillette

### 3.2.4 Analyse des données

L'impact de la coexposition sur les variations dans les niveaux urinaires de biomarqueurs d'exposition a été établi à l'aide de modèles statistiques linéaires à effets mixtes (*Linear Mixed Effects Models*). L'accent a été mis sur le 3-PBA qui est le plus mesuré et le CFMP qui est plus spécifique. Dans ce contexte, le 4-OH3PBA n'a pas été présenté dans les analyses multivariées. Les déterminants potentiels de l'exposition établis dans une étude antérieure, incluant la tâche effectuée et des facteurs personnels, ont été ainsi considérés dans les modèles. Seules les variables prédictives contribuant à l'ajustement aux données ont été retenues dans les modèles multivariés finaux (Zuur *et al.*, 2009).

Plus précisément, la variable « sujet » a été établie comme un effet aléatoire (*Random Effect*) et une structure de covariance à symétrie composée a été considérée pour les mesures répétées (*Compound Symmetry Covariance Structure Among Repeated Measurements*). Les niveaux de métabolites CFMP et 3-PBA exprimés en concentrations ( $\mu\text{mol/mol}$  créat.) ont été considérés comme variable dépendante dans les modèles. Puisque les niveaux de biomarqueurs présentaient une distribution log-normale et non normale après analyse par le test de Kolmogorov-Smirnov, les niveaux de biomarqueurs d'exposition (CFMP et 3-PBA) ont été exprimés en valeurs log-transformées pour obtenir une distribution normale avec variance constante.

Les déterminants potentiels des niveaux biologiques suivants ont été notamment considérés : 1) l'exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane ; 2) la tâche professionnelle principale effectuée (application incluant la préparation du mélange et le nettoyage des équipement, désherbage ou cueillette) ; 3) le temps depuis le début de l'application de pesticide lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane ( $\leq 7$  jours et  $> 7$  jours) ; 4) la taille de la ferme ( $\leq 10$  travailleurs ou  $> 10$  travailleurs). Les variables potentiellement confondantes considérées dans les modèles ont inclus l'âge (variable continue en années log-transformée), l'indice de masse corporelle (IMC en continu, log-transformée), l'origine

ethnique (caucasienne ou latino-américaine), l'éducation (primaire/secondaire ou collégial/universitaire), la consommation d'alcool (oui/non au cours de la période d'étude), la consommation de cigarettes (oui/non), la prise d'ibuprofène ou d'acétaminophène, la prise d'autres médicaments.

Les associations entre les déterminants potentiels de l'exposition dont la coexposition ou les facteurs potentiellement confondants et les biomarqueurs d'exposition ont été d'abord évalués dans des modèles univariés (variables explicatives considérées une à une dans les modèles). Les modèles multivariés ont été ensuite construits en insérant d'abord toutes les variables puis en retranchant de façon séquentielle celles qui ne contribuent pas au modèle selon le critère d'information d'Akaike (AIC) (selon l'approche proposée par Zuur *et al.* (2009)). Seuls les facteurs prédictifs et variables de confusion contribuant à l'ajustement des modèles multivariés aux données ont été retenus dans les modèles finaux. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant SPSS plus (SPSS Inc., Chicago). Le niveau de signification statistique pour les modèles multivariés finaux a été fixé à  $p \leq 0,05$ .

Ces renseignements ont ainsi permis de documenter certains déterminants des niveaux de biomarqueurs d'exposition observés, dont l'influence de la coexposition, ainsi que des facteurs de confusion potentiels, chez les travailleurs œuvrant dans leurs conditions de travail usuelles.

### **3.3 Volet 3 – Modélisation toxicocinétique pour l'évaluation de l'impact de la coexposition**

Dans le volet 3 de l'étude, un modèle toxicocinétique spécifique à la lambda-cyhalothrine, développé dans le cadre du Projet IRSST 2015-0013 (Bouchard *et al.*, 2019), a été utilisé pour simuler les données cinétiques de biomarqueurs chez les travailleurs exposés à la lambda-cyhalothrine seule et en coexposition. Ce type de modèles traduit, en termes mathématiques, les déterminants essentiels de l'évolution temporelle du pesticide et ses métabolites dans l'organisme humain (figure 3 ; tableau 2). Le modèle peut être utilisé pour reproduire les profils temporels des biomarqueurs d'exposition dans l'urine et inférer sur les doses absorbées.

Dans ce type de modèle, l'organisme est représenté par des compartiments, auxquels une signification biologique a été attribuée, et l'accent est mis sur le suivi du bilan massique, c'est-à-dire que la dose peut être reliée à la somme des quantités dans le corps et dans les excréta en tout temps. Il a pour but de prédire l'évolution temporelle des biomarqueurs urinaires. Ainsi, seuls les processus clés déterminant la cinétique d'excrétion des biomarqueurs ont besoin d'être établis. Par ailleurs, puisque le modèle sert à interpréter des données de surveillance biologique de l'exposition chez l'humain, les valeurs des paramètres du modèle sont établies directement à partir de données humaines.

Plus précisément, dans le modèle développé, la distribution de la lambda-cyhalothrine et sa biotransformation ont été représentées par des passages d'un compartiment à l'autre à des taux proportionnels à la charge du compartiment source. Le taux de changement dans les quantités dans chaque compartiment ( $dX_i(t)/dt$ ) (sur une base molaire) correspond donc à la différence entre les quantités entrantes et sortantes par unité de temps. Des compartiments spécifiques,  $D(t)$ ,  $GI(t)$ ,  $RT(t)$ , ont été utilisés pour décrire les quantités de lambda-cyhalothrine disponibles à la surface de la peau, dans la lumière du tractus gastro-intestinal et au niveau des voies respiratoires, respectivement. Les charges tissulaires de la lambda-cyhalothrine rapidement en équilibre avec les charges sanguines ont été regroupées en un compartiment  $B(t)$  étant donné que ces quantités évoluent en parallèle. Un compartiment de stockage de la lambda-cyhalothrine  $S(t)$  a également été introduit dans le modèle pour décrire l'accumulation dans les lipides ou la liaison aux protéines tissulaires. Ce compartiment  $S(t)$  a été inséré dans le modèle pour tenir compte de l'élimination biphasique des métabolites de la lambda-cyhalothrine chez les volontaires exposés par voie orale (Khemiri *et al.*, 2017). Le compartiment  $M(t)$  a été utilisé pour représenter les charges corporelles des métabolites CFMP ou 3-PBA. Un compartiment  $M_{non\_observé}(t)$  a été inséré pour représenter la charge corporelle de métabolites non mesurés dans le sang et les urines. Le compartiment  $U(t)$  a servi à représenter l'excrétion cumulative de CFMP ou de 3-PBA dans l'urine et  $F(t)$ , l'excrétion fécale cumulative de CFMP ou de 3-PBA. Pour tenir compte des différences dans la cinétique des métabolites CFMP et 3-PBA dans les matrices des volontaires exposés par voie cutanée, un compartiment  $D_{in}(t)$  a été ajouté afin de représenter la charge de lambda-cyhalothrine absorbée dans les structures de la peau. Un compartiment  $MD(t)$  a également été ajouté afin de représenter la charge de lambda-cyhalothrine métabolisée en CFMP et en 3-PBA à l'intérieur des structures de la peau.

Le modèle suppose également l'absence de saturation dans les processus de métabolisme et de clairance. Aux doses d'exposition modélisées chez des volontaires (Khemiri *et al.*, 2017, 2018), les profils cinétiques du CFMP et du 3-PBA ont été prédits avec précision sans avoir à introduire de saturation. Chez l'animal exposé à une très forte dose de lambda-cyhalothrine par voie intraveineuse (3 mg/kg pc) ou par voie orale (20 mg/kg pc), aucune saturation n'était apparente sur la base du profil temporel du composé parent (Anadon *et al.*, 2006). Le modèle ne peut cependant pas être utilisé pour prédire la cinétique à des doses d'exposition saturantes.

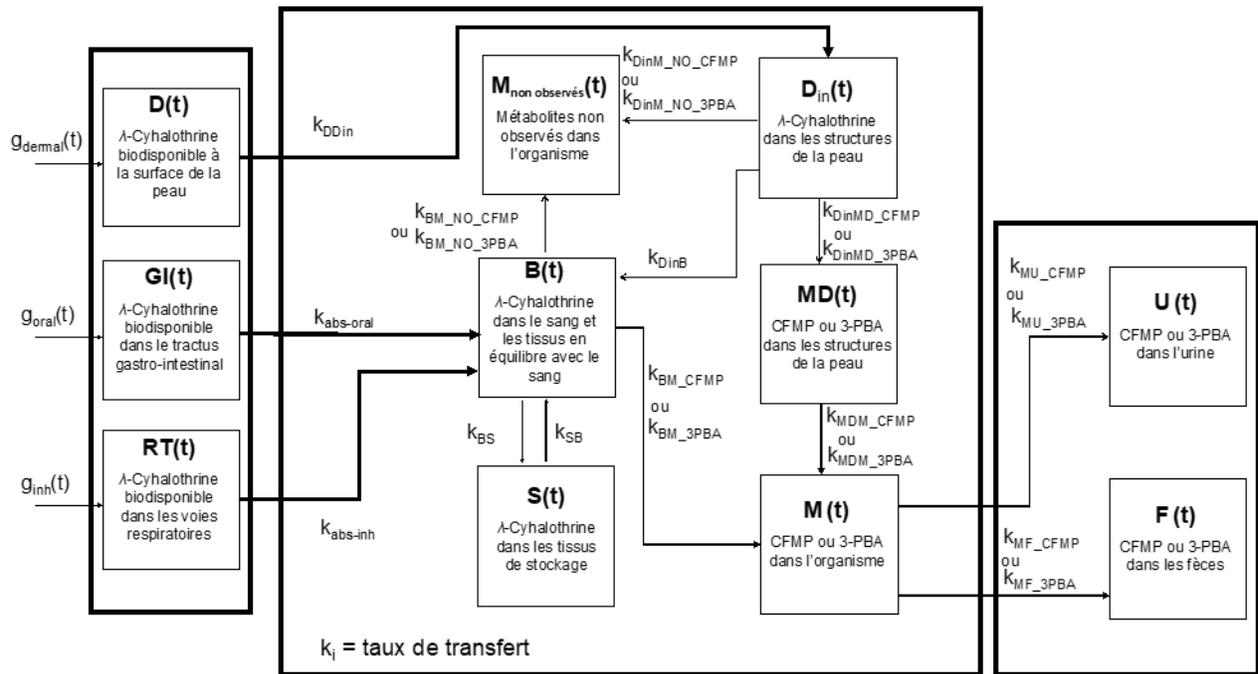
Dans la présente recherche, bien que le modèle conceptuel soit le même que celui décrit dans le Projet IRSST 2015-0013 (Bouchard *et al.*, 2019), les paramètres du modèle ont été redéterminés par une nouvelle méthodologie combinée de résolution des équations différentielles et de recherche des paramètres du modèle. Les mêmes données publiées sur les profils sanguins et urinaires des métabolites CFMP et 3-PBA observés chez des volontaires exposés par voie orale et par voie cutanée à la lambda-cyhalothrine ont été utilisées pour la nouvelle détermination de ces paramètres (Khemiri *et al.*, 2017, 2018). Néanmoins, la nouvelle résolution des équations différentielles s'est faite de façon

numérique plutôt que par résolution analytique. La nouvelle programmation informatique combinée utilisée offre à la fois une plus grande robustesse dans la détermination des paramètres cinétiques et une amélioration substantielle de la vitesse d'exécution par rapport à une méthode numérique conventionnelle. En résumé, avec la nouvelle procédure, la résolution des équations différentielles a été effectuée à l'aide d'une résolution matricielle permettant d'obtenir le profil cinétique du composé d'intérêt (CFMP et 3-PBA dans notre cas) pour chaque compartiment du modèle. La programmation permet aussi de simuler des expositions uniques, multiples ou sériées pour tout type d'exposition par voie orale, cutanée ou inhalation. La résolution matricielle a été combinée à un outil d'optimisation des paramètres du modèle permettant un ajustement aux données de profils temporels observés, par la méthode de minimisation des moindres carrés (*Non-linear least square solver* - LSQNonLin) dans Matlab (version R2022a). Ainsi, de nouveaux ensembles de valeurs paramétriques ont été déterminés pour chaque jeu de données cinétiques obtenu chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voie orale et cutanée dans des conditions contrôlées (Khemiri *et al.*, 2017, 2018). Contrairement aux résultats présentés dans l'étude précédente (Rapport IRSST 2015-0013 ; Bouchard *et al.*, 2019) où chaque volontaire possède un seul ensemble de valeurs paramétriques, la nouvelle recherche de valeurs paramétriques du modèle toxicocinétique mise sur la détermination, pour chaque volontaire, de 1000 ensembles de valeurs paramétriques acceptables. La routine informatique sélectionne de manière aléatoire des valeurs initiales (à l'intérieur d'un intervalle donné) puis fait varier l'ensemble des valeurs paramétriques pour tenter de faire converger, par la méthode des moindres carrés, les profils simulés aux données observées. Ces itérations sont répétées jusqu'à l'obtention de 1000 ensembles de valeurs paramétriques donnant un ajustement aux profils observés avec une erreur maximale de 20 %. Ainsi, pour un volontaire, chaque valeur paramétrique est accompagnée d'un écart type. Une description plus détaillée de la méthodologie utilisée est présentée à l'annexe A.

Plus spécifiquement, une distribution de valeurs paramétriques pour chaque paramètre du modèle a d'abord été déterminée à partir des données individuelles chez les sept volontaires exposés par voie orale (Khemiri *et al.*, 2017) et également pour le profil moyen. Les paramètres reliés à l'absorption cutanée ont ensuite été estimés en utilisant les données chez quatre des six volontaires exposés au Matador<sup>®</sup> par voie cutanée (Khemiri *et al.*, 2018). Pour les deux autres volontaires, les valeurs étaient trop faibles pour permettre une modélisation. Pour établir les paramètres reliés à la voie cutanée, les ensembles de valeurs paramétriques déterminées lors des ajustements aux profils individuels chez les volontaires exposés par voie orale ont d'abord été fixés dans le modèle et seuls les paramètres spécifiques à l'absorption cutanée ont ensuite été déterminés. Comme pour la détermination des paramètres effectuée à partir des données orales, les ensembles de valeurs paramétriques spécifiques à la voie cutanée et donnant un bon ajustement à chacun des profils cinétiques individuels (un pour chaque volontaire) pour la voie cutanée ont été retenus.

La résolution complète dans Matlab du système d'équations différentielles avec les ensembles de valeurs paramétriques optimisés a ainsi permis de simuler les profils temporels de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites CFMP et 3-PBA dans les différents compartiments. Ceci inclut les profils temporels des métabolites urinaires suivant divers scénarios d'exposition.

Une fois les paramètres du modèle optimisés à partir des données publiées chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine seule dans des conditions contrôlées (Khemiri *et al.*, 2017, 2018), les données de profils temporels et de niveaux urinaires de biomarqueurs acquises dans le volet 1 de la présente recherche chez les applicateurs ont servi en particulier à établir l'impact de la coexposition sur la cinétique des biomarqueurs. La modélisation a été ainsi utilisée pour déterminer les variations nécessaires dans les valeurs de paramètres clés du modèle pour obtenir une adéquation des simulations aux données observées en cas de coexposition par rapport à une exposition à la lambda-cyhalothrine seule. La procédure est essentiellement une analyse de sensibilité où l'impact de la modification d'une valeur par défaut d'un paramètre donné sur la valeur d'une fonction dépendante (un degré de liberté indépendant) est vérifié, tout en gardant le reste des paramètres inchangés. Par exemple, puisqu'il est connu que la lambda-cyhalothrine et le captane subissent l'action des mêmes enzymes (cytochromes P450), les variations dans les valeurs des paramètres du modèle décrivant le métabolisme (voir constantes  $k_{BM\_CFMP}$ ,  $k_{BM\_3PBA}$ ,  $k_{DinMD\_CFMP}$ ,  $k_{DinMD\_3PBA}$  présentées à la figure 3 ainsi que la description des paramètres au tableau 2), nécessaires pour simuler adéquatement les niveaux urinaires de biomarqueurs d'exposition observés en fonction du temps chez les travailleurs ciblés ont été évalués. Plus précisément, comme mentionné précédemment dans l'approche de modélisation utilisée, ce sont les processus biologiques exerçant une influence sur la cinétique des biomarqueurs d'intérêts qui sont décrits mathématiquement dans le modèle et non un mécanisme précis au niveau d'un organe comme le foie. Dans le modèle, les constantes de biotransformation de la lambda-cyhalothrine en métabolites CFMP et 3-PBA sont en fait des constantes hybrides dont la valeur dépend des processus biologiques sous-jacents affectant le métabolisme (incluant l'inhibition ou l'induction des enzymes). Les valeurs de ces constantes peuvent donc être influencées par tout impact d'une coexposition sur la biotransformation de la lambda-cyhalothrine en métabolites. Il a alors pu être déterminé si les profils de biomarqueurs dans le contexte d'une coexposition sont reproduits de façon adéquate seulement lorsque la constante de biotransformation hybride est modifiée significativement ou non. L'influence de la coexposition sur d'autres paramètres toxicocinétiques de base a aussi été estimée à partir des profils temporels de biomarqueurs chez les travailleurs et du modèle toxicocinétique. Cette modélisation a appuyé l'évaluation de l'effet de la coexposition sur les variations biologiques entre travailleurs, réalisée dans le volet 2 par analyse statistique.



**Figure 3.** Modèle conceptuel de la cinétique de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites pouvant servir de biomarqueurs d'exposition.

**Tableau 2. Description des symboles utilisés pour la représentation conceptuelle et fonctionnelle du modèle cinétique de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites**

Paramètre	Définition
$g_{\text{oral}}(t)$ $g_{\text{dermal}}(t)$ $g_{\text{inh}}(t)$	Dose orale (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées Dose cutanée (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées Dose d'inhalation (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées
$D(t)$ $D_{\text{in}}(t)$	Quantités de lambda-cyhalothrine (mol) disponibles à la surface de la peau en fonction du temps Quantités de lambda-cyhalothrine (mol) à l'intérieur des structures de la peau en fonction du temps
$GI(t)$	Quantités de lambda-cyhalothrine (mol) disponibles dans le tractus gastro-intestinal en fonction du temps
$RT(t)$	Quantités de lambda-cyhalothrine (mol) disponibles dans le tractus respiratoire en fonction du temps
$B(t)$	Charge de lambda-cyhalothrine (mol) dans le sang et les tissus dans un équilibre dynamique avec le sang en fonction du temps
$S(t)$	Charge de lambda-cyhalothrine (mol) retenue dans les tissus (mol) en fonction du temps
$M(t)$ $MD(t)$ $M_{\text{non\_observé}}(t)$	Charge corporelle de CFMP ou 3-PBA (mol) en fonction du temps Charge de CFMP ou 3-PBA (mol) à l'intérieur des structures de la peau en fonction du temps Charge corporelle des métabolites non observés (mol) en fonction du temps
$U(t)$	Quantités cumulatives de CFMP ou 3-PBA dans l'urine (mol) en fonction du temps
$QU(t)$	Taux d'excrétion urinaire de CFMP ou 3-PBA dans l'urine (mol) en fonction du temps = $M(t) \times k_{\text{MU}}$
$F(t)$	Quantités cumulatives de CFMP ou 3-PBA dans les fèces (mol) en fonction du temps
$f_{\text{abs\_oral}}$	Fraction d'absorption orale de lambda-cyhalothrine

<b>Paramètre</b>	<b>Définition</b>
$f_{abs\_dermal}$	Fraction d'absorption cutanée de lambda-cyhalothrine
$k_{abs\_oral}$	Taux d'absorption orale de lambda-cyhalothrine ( $h^{-1}$ )
$k_{DDin}$	Taux d'absorption cutanée de lambda-cyhalothrine vers les structures internes de la peau ( $h^{-1}$ )
$k_{abs\_inh}$	Taux d'absorption respiratoire de lambda-cyhalothrine ( $h^{-1}$ )
$k_{DinB}$	Taux de transfert de lambda-cyhalothrine des structures internes de la peau vers le sang ( $h^{-1}$ )
$k_{BS}$	Taux de transfert de lambda-cyhalothrine du sang aux tissus de stockage ( $h^{-1}$ )
$k_{SB}$	Taux de transfert de lambda-cyhalothrine des tissus de stockage au sang ( $h^{-1}$ )
$k_{BM\_CFMP}$ $k_{BM\_3PBA}$	Taux de biotransformation hybride de lambda-cyhalothrine en CFMP ( $h^{-1}$ ) Taux de biotransformation hybride de lambda-cyhalothrine en 3-PBA ( $h^{-1}$ )
$k_{DinMD\_CFMP}$ $k_{DinMD\_3PBA}$	Taux de biotransformation hybride de lambda-cyhalothrine en CFMP dans les structures internes de la peau ( $h^{-1}$ ) Taux de biotransformation hybride de lambda-cyhalothrine en 3-PBA dans les structures internes de la peau ( $h^{-1}$ )
$k_{MDM\_CFMP}$ $k_{MDM\_3PBA}$	Taux de transfert du CFMP des structures internes de la peau vers le corps ( $h^{-1}$ ) Taux de transfert du 3-PBA des structures internes de la peau vers le corps ( $h^{-1}$ )
$k_{BM\_NO\_CFMP}$ et $k_{DinM\_NO\_CFMP}$ $k_{BM\_NO\_3PBA}$ et $k_{DinM\_NO\_3PBA}$	Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en métabolites non observés dérivés de la forme CFMP ( $h^{-1}$ ) Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en métabolites non observés dérivés de la forme phénoxybenzoïque ( $h^{-1}$ )
$k_{MU\_CFMP}$ $k_{MU\_3PBA}$	Taux de transfert du CFMP du corps vers l'urine ( $h^{-1}$ ) Taux de transfert de 3-PBA du corps vers l'urine ( $h^{-1}$ )
$k_{MF}$ $k_{MF\_3PBA}$	Taux de transfert de CFMP du corps vers les fèces ( $h^{-1}$ ) Taux de transfert de 3-PBA du corps vers les fèces ( $h^{-1}$ )

Une fois le modèle établi avec les nouvelles valeurs paramétriques, la modélisation a aussi été utilisée pour reconstruire les doses absorbées chez les travailleurs évalués dans cette étude. Celle-ci a été réalisée en prenant en considération différentes voies d'expositions et différents moments d'exposition. Les scénarios d'exposition ont été basés sur les réponses aux questionnaires autoadministrés. De plus, des scénarios d'exposition à des moments inconnus ont été testés pour la voie orale. Dans le cas des applicateurs et d'une exposition potentielle par ingestion par inadvertance, par comportement main-bouche, une moyenne horaire d'exposition a été considérée pour chaque heure de suivi temporel ; il en est de même pour les moments d'exposition à des résidus de pesticides lors de la consommation d'aliments. Un principe similaire a été appliqué pour les autres travailleurs pour lesquels des collectes urinaires consécutives de 24 heures ont été réalisées, mais en considérant cinq expositions par jour.

La reconstruction des doses absorbées pour chaque travailleur a été effectuée à partir des quantités de métabolite CFMP mesurées dans l'urine pour chaque période (temps) de collecte urinaire, et ce pendant toute la période de suivi biologique. La reconstruction des doses absorbées a été basée sur la mesure urinaire du CFMP en particulier, car il est plus spécifique à la lambda-cyhalothrine. À partir des doses absorbées reconstruites pour chaque travailleur, une probabilité de dépassement de la dose de référence journalière AOEL a ensuite été calculée. Plus précisément, les doses absorbées journalières, reconstruites chez les travailleurs à l'aide du modèle, ont été déterminées par simulations de Monte-Carlo en considérant différents ensembles de valeurs paramétriques conduisant à un bon ajustement aux niveaux de biomarqueurs d'exposition (CFMP) observés dans l'urine des travailleurs au cours du suivi biologique. Les valeurs de paramètres du modèle ont été sélectionnées aléatoirement sur la base d'une distribution log-normale des valeurs paramétriques déterminées précédemment à partir des données publiées chez les volontaires exposés dans des conditions contrôlées. Autrement dit, considérant un ensemble de valeurs paramétriques et des moments précis d'absorption de la lambda-cyhalothrine, des doses absorbées correspondantes ont été déterminées afin de simuler adéquatement les quantités de CFMP dans chacun des recueils d'urine de chaque travailleur au cours du suivi biologique. Les valeurs de doses absorbées ont été fixées par la méthode des moindres carrées qui minimise la différence R entre les données simulées à l'aide du modèle et les données observées. Une limite a été imposée à la valeur du résultat R de la minimisation des moindres carrés. Tout résultat dépassant un R, correspondant à un écart moyen maximal de 5 % entre les points observés et les simulations correspondantes a été exclu. La simulation de Monte-Carlo a ainsi été exécutée jusqu'à l'obtention de 1000 résultats différents répondant au critère d'inclusion (considérant qu'au-delà de 1000 résultats, la probabilité ne varie plus de manière significative). Les résultats des doses journalières reconstruites (les doses absorbées au cours d'une période de 24 heures étant additionnées) chez les applicateurs et les autres travailleurs agricoles affectés au désherbage ou à la cueillette ont été comparés à la valeur de référence AOEL de 0,000 63 mg/kg pc/j (1400 pmol/kg pc/j). À partir des 1000 valeurs de doses journalières reconstruites pour un même travailleur et une même

période de 24 heures, le pourcentage de valeurs dépassant la dose de référence journalière AOEL a été calculé pour représenter une probabilité de dépassement journalier de la valeur de référence.

Dans le contexte de la coexposition à la lambda-cyhalothrine et au captane, il était prévu que s'il n'était pas possible d'obtenir un bon ajustement des profils de simulation aux données expérimentales des applicateurs avec les paramètres de la lambda-cyhalothrine seule, les valeurs des paramètres qui régissent l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de ces composés se verraient attribuer une plus grande variation acceptable (augmentation de la variance dans la distribution log-normale des paramètres) dans le processus de Monte-Carlo.

Par ailleurs, le modèle a été utilisé pour dériver une valeur de référence biologique de CFMP correspondant aux quantités urinaires dans une collecte de 24 heures (ng CFMP/kg pc/jour) obtenues en simulant une exposition répétée à l'AOEL de 0,000 63 mg/kg pc/jour jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre, soit une dose horaire de 1/8 de l'AOEL sur une période de 8 heures par jour répétée sur cinq jours. Au total, 10 000 simulations Monte-Carlo ont été effectuées en sélectionnant aléatoirement 10 000 ensembles de valeurs paramétriques selon une distribution log-normale. Une concentration de référence biologique de CFMP en µg/L d'urine a également été dérivée en considérant le volume urinaire moyen et le poids corporel moyen calculés chez les travailleurs à l'étude.

## 4. RÉSULTATS

### 4.1 Volet 1 – Étude de l'impact de la coexposition sur la cinétique détaillée de biomarqueurs chez un groupe restreint de travailleurs, soit des applicateurs

#### 4.1.1 Applicateurs à l'étude et caractéristiques de l'exposition pendant les trois jours de biosurveillance

Pour le volet 1, après un entretien téléphonique de sélection, au début de 2019 et 2020, pour identifier les applicateurs potentiellement admissibles et une visite dans les exploitations pour recruter les agriculteurs, 18 opérateurs appliquant des pesticides ont signé un consentement éclairé pour participer à l'étude. Cependant, environ 20 % d'entre eux ont ensuite abandonné l'étude, invoquant pour la plupart la météo ou l'absence de menace d'insecte nécessitant une pulvérisation de lambda-cyhalothrine. Au total, quatorze opérateurs de pesticides de trois régions de la province de Québec (Montérégie, Laurentides, Lanaudière), qui ont appliqué des formulations de pesticides contenant de la lambda-cyhalothrine seule ou en mélange avec du captane, ont participé à l'étude. Ces opérateurs ont été exposés professionnellement au cours de différentes tâches, notamment le mélange, le chargement et la pulvérisation de pesticides, le nettoyage de l'équipement en contact avec les pesticides, l'entretien/réglage du pulvérisateur ou l'inspection de la zone traitée.

Les principales caractéristiques des sujets de l'étude sont présentées dans le tableau 3. Tous les participants étaient des hommes ; leur âge variait de 23 à 64 ans, leur taille de 156 à 198 cm et leur poids de 66 à 127 kg pc. Selon les réponses aux questionnaires, 92,3 % des applicateurs étaient des Canadiens francophones et 7,7 % parlaient espagnol et étaient originaires du Mexique. La majorité des participants ont déclaré être en bonne santé, à l'exception d'un applicateur atteint de la maladie de Crohn. Au moment du recrutement, 61,5 % des participants ont mentionné qu'ils avaient l'intention d'utiliser les pesticides lambda-cyhalothrine et captane à l'étude, tandis que 38,5 % n'étaient pas certains de les utiliser pendant l'été.

Sur les quatorze applicateurs recrutés, treize ont fourni des échantillons biologiques et il a été possible d'établir les profils d'excrétion urinaire des métabolites pour 25 épisodes d'application. Pour sept applicateurs (T101, T103, T105, T106, T108, T109 et T112), les profils temporels ont été obtenus à la suite d'un épisode d'exposition à des formulations contenant de la lambda-cyhalothrine seule (E1), d'une part, et en combinaison avec du captane (E2), d'autre part. Pour les six autres applicateurs, il a été possible de déterminer les profils temporels pour un seul des deux scénarios d'exposition, c'est-à-dire, soit après un épisode d'exposition à des formulations contenant de la lambda-cyhalothrine seule (E1 pour T110, T115 et T119), soit après des applications de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine mélangée à du captane (E2 pour T102, T111 et T113).

Les profils temporels individuels et les conditions d'exposition sont présentés pour cinq des applicateurs (T101, T103, T106, T106b, T108 ; voir figure 4, figure 5, figure 6, figure 7 et figure 8 et tableau 4). Bien que le CFMP n'ait pas été mesuré dans le cadre des grandes études de biosurveillance canadiennes et américaines, soit l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) et le *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), les figure 4, figure 5, figure 6, figure 7 et figure 8 (sauf la figure 8B) montrent que tous les applicateurs présentaient, à certains moments, des valeurs de concentrations dépassant la valeur médiane signalée pour le 3-PBA dans le cycle 6 de l'ECMS (équivalant à 0,232 et 0,285  $\mu\text{mol/mol}$  créat. pour les groupes des 20-39 ans et des 40-59 ans, respectivement) et le 90<sup>e</sup> centile de l'ECMS (1,954 et 1,373  $\mu\text{mol/mol}$  créat. pour les groupes des 20-39 ans et des 40-59 ans, respectivement) (Santé Canada, 2021 b).

#### **4.1.2 Comparaison des profils d'excrétion après exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane**

Les figure 4, figure 5, figure 6, figure 7 et figure 8 montrent qu'il n'y avait pas de différences évidentes dans les profils temporels individuels des concentrations urinaires de métabolites (CFMP, 3-PBA, 4-OH3BPA en  $\mu\text{mol/mol}$  créat.) chez les opérateurs pendant la période de trois jours suivant la pulvérisation de la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane. L'évolution temporelle des métabolites dans l'urine exprimée en concentrations ajustées par la créatinine ( $\mu\text{mol/mol}$  créat.) était également similaire à celle des taux d'excrétion ( $\text{pmol/kg pc/h}$ ) (données non présentées). La figure 9 montre que l'évolution de l'excrétion cumulative du CFMP, le métabolite le plus spécifique de la lambda-cyhalothrine, pendant la période de trois jours suivant le début d'un épisode de pulvérisation de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine seule ou mélangée à du captane n'a pas non plus montré de tendance différente dans l'excrétion pour ces deux conditions d'exposition.

#### **4.1.3 Évolution temporelle des différents métabolites pour un même individu et un même scénario d'exposition**

Pour la plupart des travailleurs et des scénarios d'exposition, le CFMP était le principal métabolite excrété (T101-E1 - figure 4A ; T103-E1 - figure 5A ; T106-E1 - figure 6A, T106-E2 - figure 6B et T106-E3 - figure 6C ; T106b-E1 - figure 7A et T106b-E5 - figure 7B ; T108-E1 - figure 8A et T108-E2 - figure 8B). Cependant, les données ont révélé que l'évolution temporelle du CFMP dans l'urine de certains opérateurs ne suivait pas toujours celle du 3-PBA et du 4-OH3BPA, qui sont des métabolites communs aux pyréthriinoïdes autres que la lambda-cyhalothrine (figure 4A,B,C, figure 5A, figure 6B,D, figure 7A). C'était le cas pour les travailleurs T101, T103, T106 et T106b lorsqu'ils étaient exposés à des formulations contenant de la lambda-cyhalothrine seule (T101-E1, T103-E1, T106-E4 et T106b-E1) et T101 et T106 lorsqu'ils étaient coexposés à la lambda-cyhalothrine et au captane (T101-E2 et T106-E2). Dans plusieurs cas, l'évolution temporelle du 3-PBA et du

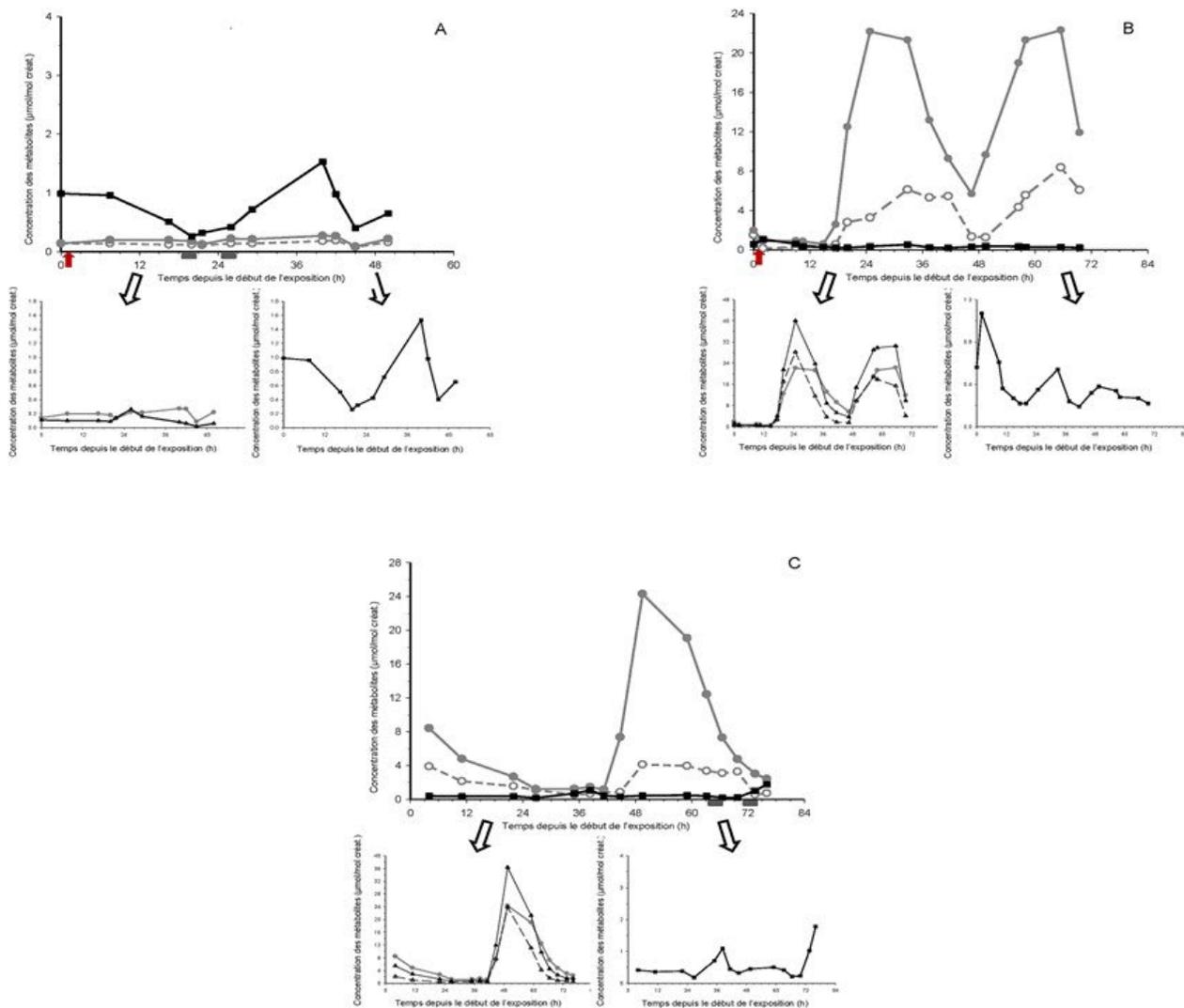
4-OH3BPA dans l'urine a suivi celle du *trans*-DCCA et du *cis*-DCCA, qui sont des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine (figure 4B,C, figure 5B, figure 6A,B,C,D, figure 7A,B,C). Cela a été observé pour les travailleurs T101 et T103 exposés à des formulations contenant de la lambda-cyhalothrine en combinaison avec du captane (E2) et pour les travailleurs T106 et T106b exposés aux deux formulations contenant de la lambda-cyhalothrine seule (E1) ou en combinaison avec du captane (E2) (T101-E2 et E3 - figure 4B,C ; T103-E2 - figure 5B ; T106-E1, E2, E3, E4 - figure 6A,B,C,D ; T106b-E1, E5 et E2 - figure 7A,B,C) ; dans certains cas, les niveaux de 3-PBA et de 4-OH3BPA étaient également supérieurs à ceux du CFMP (T101-E2 et E3 - figure 4B,C ; T103-E2 - figure 5B ; T106-E4 - figure 6D ; T106b-E2 - figure 7C), ce qui suggère une coexposition à des pyréthriinoïdes autres que la lambda-cyhalothrine.

**Tableau 3. Informations personnelles sur chaque applicateur inclus dans le volet 1 de l'étude, telles que documentées par questionnaire**

Travailleur <sup>a</sup>	Âge	Poids (kg)	Hauteur (cm)	Niveau de scolarité le plus élevé	Problème de santé
Travailleur T101	64	80	182	Université	Non
Travailleur T102	32	109,1	189	DEP <sup>b</sup>	Non
Travailleur T103	48	80	165	École primaire	Non
Travailleur T105	55	77,3	177	CEGEP	Non
Travailleur T106	34	95,5	182	DEP <sup>b</sup>	Non
Travailleur T108	53	79,5	177	DEP <sup>b</sup>	Non
Travailleur T109	34	76,4	156	DEP <sup>b</sup>	Non
Travailleur T110	28	66	159	DEP <sup>b</sup>	Non
Travailleur T111	48	66	155,5	CEGEP	Non
Travailleur T112	44	84	180	Université	Non
Travailleur T113	56	127	155,5	Secondaire	Maladie de Crohn
Travailleur T115	40	125	198	CEGEP	Non
Travailleur T118	44	92	183	Secondaire	Non
Travailleur T119	23	75	156	Secondaire	Non

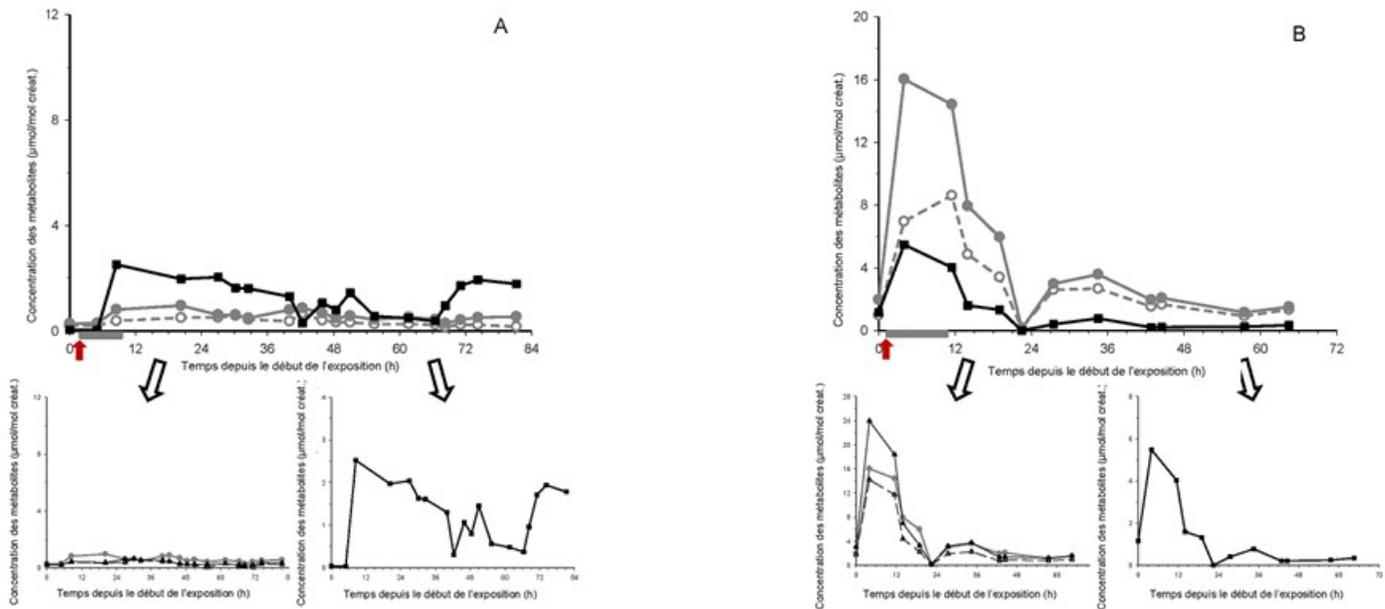
<sup>a</sup> Tous les applicateurs résidaient sur leur lieu de travail au moment de l'étude, à l'exception de T119 qui vivait dans une ferme différente de son lieu de travail. Les candidats avaient plus d'un an d'expérience dans l'agriculture, à l'exception de T119, qui a été embauché pour quatre mois.

<sup>b</sup> Diplôme d'études professionnelles (DEP).



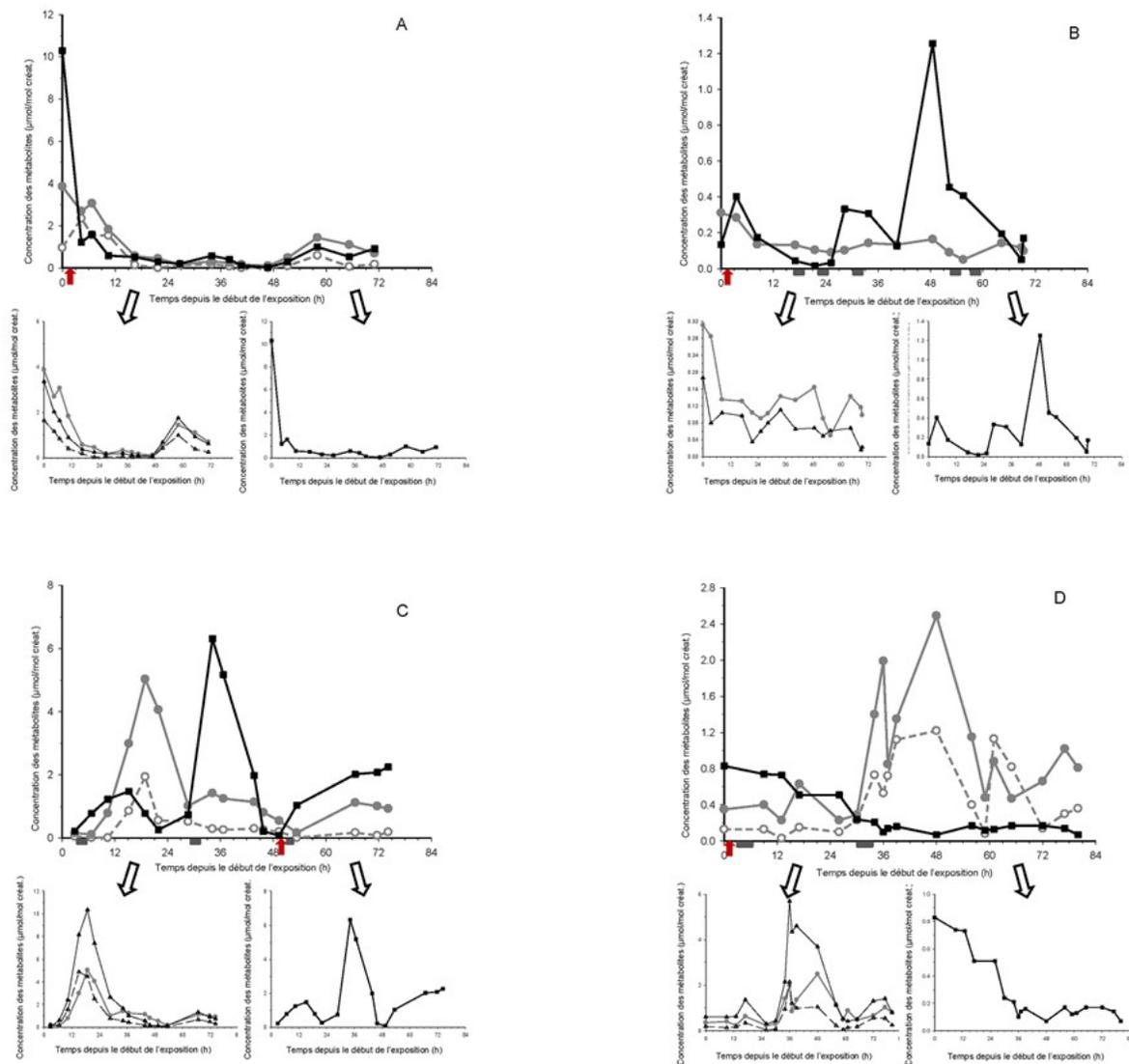
**Figure 4.** Évolution temporelle des concentrations urinaires de CFMP (—■—), 3-PBA (—●—) et 4-OH3BPA (--○--), *trans*-DCCA (—▲—), et *cis*-DCCA (--△--) chez le travailleur des champs de fraises T101 après le début d'une pulvérisation de la formulation Matador® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec le Captan® (E2) (B) ou d'un travail dans une zone traitée à la lambda-cyhalothrine (E3) (C).

Note : Le graphique principal compare les évolutions temporelles du CFMP, du 3-PBA et du 4-OH3BPA ; le graphique secondaire de gauche compare les évolutions temporelles du 3-PBA, du *trans*-DCCA et du *cis*-DCCA ; le graphique secondaire de droite met en évidence l'évolution temporelle du CFMP sur une échelle différente. La flèche rouge représente la période de pulvérisation. Les marques grises sous l'axe des x représentent soit des tâches dans la zone traitée, soit la manipulation et l'application de pesticides autres que la lambda-cyhalothrine.



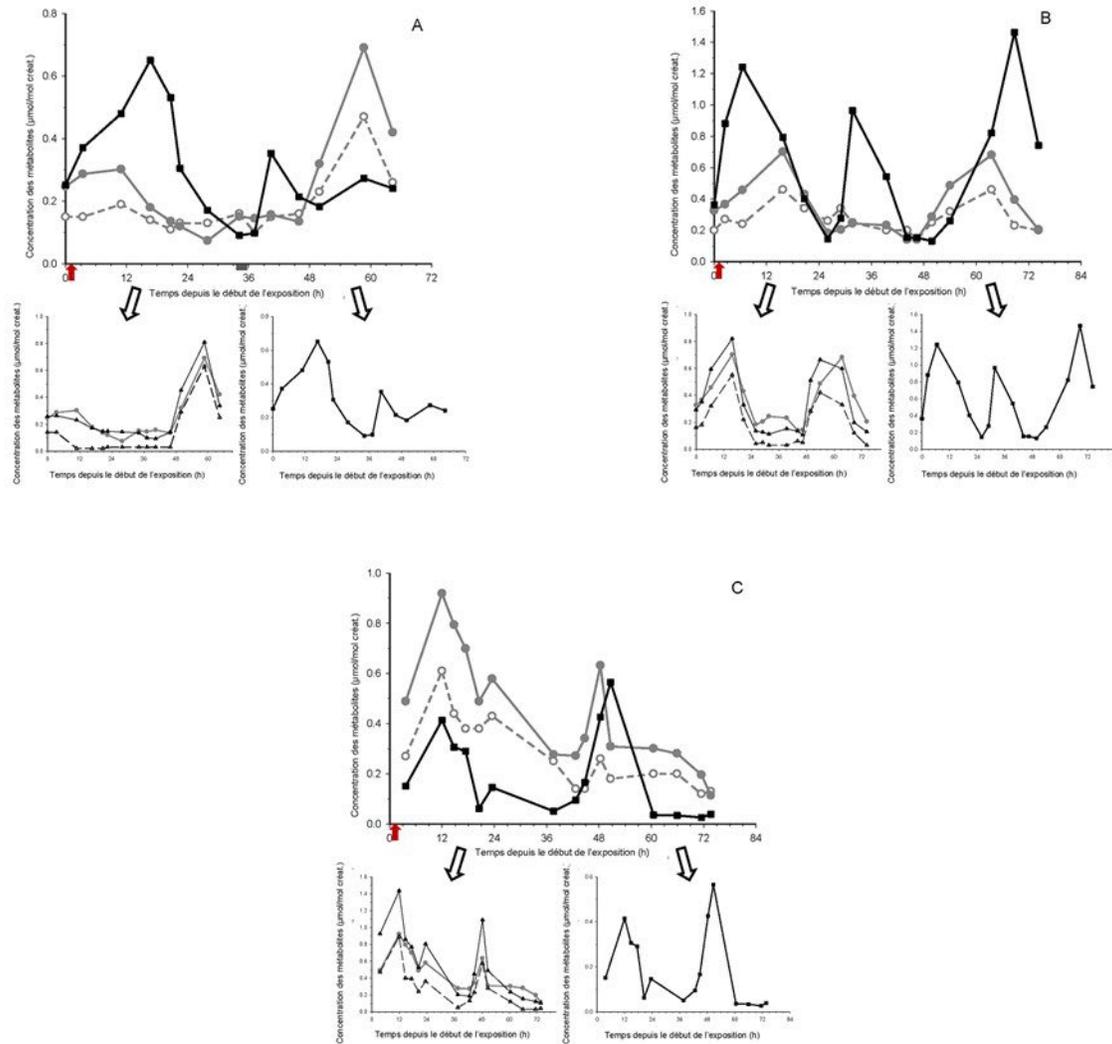
**Figure 5.** Évolution temporelle des concentrations urinaires de CFMP (—■—), 3-PBA (—●—) et 4-OH3BPA (—○—), *trans*-DCCA (—▲—), et *cis*-DCCA (—△—) chez le travailleur de champ de fraises T103 après le début d'une pulvérisation de la formulation Silencer® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec le Captan® (E2) (B).

Note : Le graphique principal compare les évolutions temporelles du CFMP, du 3-PBA et du 4-OH3BPA ; le graphique secondaire de gauche compare les évolutions temporelles du 3-PBA, du *trans*-DCCA et du *cis*-DCCA ; le graphique secondaire de droite met en évidence l'évolution temporelle du CFMP sur une échelle différente. La flèche rouge représente la période de pulvérisation. Les marques grises sous l'axe des x représentent l'entretien de l'équipement ou les tâches d'inspection dans la zone traitée.



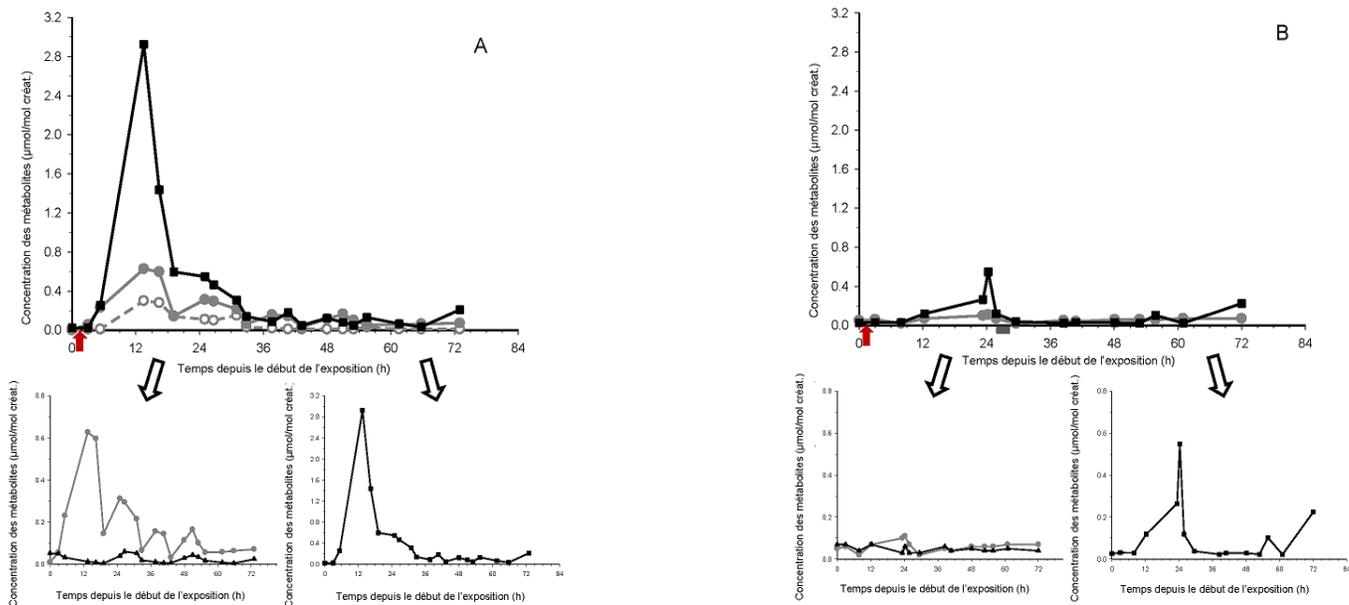
**Figure 6.** Évolution temporelle des concentrations urinaires de CFMP (—■—), 3-PBA (—●—) et 4-OH3BPA (--○--), *trans*-DCCA (—▲—), et *cis*-DCCA (--△--) chez le travailleur de champ de fraises T106 après le début d'une pulvérisation de Matador® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec Captan® (E2) (B) ou d'un travail dans une zone traitée à la lambda-cyhalothrine (E3) (C) et après la pulvérisation de Matador® dans un champ de maïs sucré (lambda-cyhalothrine seule - scénario E4 scénario d'exposition, équivalent à E1, mais dans un champ différent) (D).

Note : La flèche rouge représente la période de pulvérisation. Les marques grises sous l'axe des x représentent soit des tâches dans la zone traitée, soit l'entretien de l'équipement, soit la manipulation et l'application de pesticides autres que la lambda-cyhalothrine.



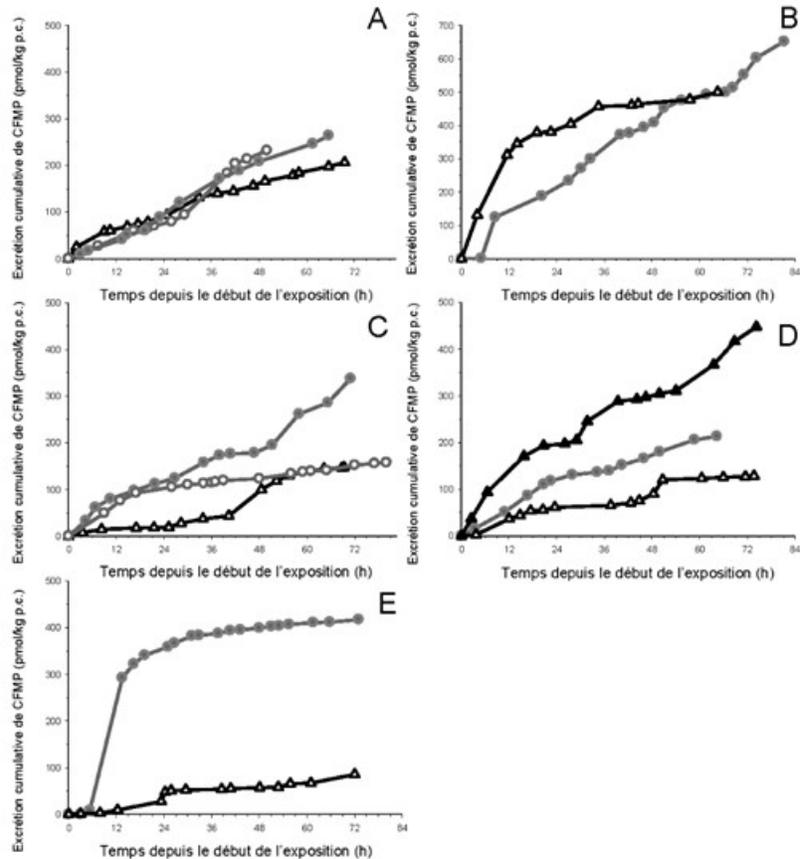
**Figure 7.** Évolution temporelle des concentrations urinaires du CFMP (—■—), du 3-PBA (—●—) et du 4-OH3BPA (--○--), du *trans*-DCCA (—▲—) et du *cis*-DCCA (--△ --) chez le travailleur des champs de fraises T106b après le début d'une pulvérisation de Silencer® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A), ou Silencer® en combinaison avec les fongicides Captan® et Switch® (E5) (B), ou Silencer® en combinaison avec le Captan® (E2) (C).

Note : Le graphique principal compare les évolutions temporelles du CFMP, du 3-PBA et du 4-OH3BPA ; le graphique secondaire de gauche compare les évolutions temporelles du 3-PBA, du *trans*-DCCA et du *cis*-DCCA ; le graphique secondaire de droite met en évidence l'évolution temporelle du CFMP sur une échelle différente. La flèche rouge représente la période de pulvérisation. La marque grise sous l'axe des x représente l'entretien de l'équipement ou les tâches d'inspection dans la zone traitée



**Figure 8. Évolution temporelle des concentrations urinaires du CFMP Évolution temporelle des concentrations du CFMP (—■—), du 3-PBA (—●—) et du 4-OH3BPA (—○—), du *trans*-DCCA (—▲—), chez le travailleur des champs de fraises T108 après le début d'une pulvérisation de Silencer® (lambda-cyhalothrine seule - E1) (A) ou en combinaison avec Captan® (E2) (B).**

Note : Le graphique principal compare les évolutions temporelles du CFMP, du 3-PBA et du 4-OH3BPA ; le graphique secondaire de gauche compare les évolutions temporelles du 3-PBA et du *trans*-DCCA ; le graphique secondaire de droite met en évidence l'évolution temporelle du CFMP. La flèche rouge représente la période de pulvérisation. La marque grise sous l'axe des x représente la manipulation et l'application de pesticides autres que la lambda-cyhalothrine.



**Figure 9.** Excrétion urinaire cumulative de CFMP (pmol/kg pc) chez les travailleurs agricoles T101 (A), T103 (B) ; T106 (C) ; T106b (D) et T108 (E) après le début d'une exposition aux formulations Matador® ou Silencer® contenant de la lambda-cyhalothrine seule (E1 = —●— et E1b deuxième application = —○—) ou en combinaison avec le Captan® (E2 = —△—) ou les fongicides Captan® et Switch® (E5 = —▲—).

#### 4.1.4 Profils temporels des métabolites après pulvérisation et autres tâches

De plus, pour plusieurs travailleurs et scénarios d'exposition E1 et E2, les concentrations urinaires de CFMP ont augmenté dans les heures suivant la pulvérisation, ce qui est compatible avec une exposition due à cette tâche (figure 4A,B, figure 5A,B, figure 6A,B, figure 7A,B,C, figure 8A). De même, tant après pulvérisation de la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane (E1 ou E2), les résultats montrent que la majeure partie du CFMP a été éliminée de l'organisme (les niveaux urinaires sont donc revenus aux niveaux de base) au cours des 24 premières heures suivant l'application lorsqu'il n'y avait pas de tâches subséquentes impliquant une exposition durant la période de suivi biologique (figure 4A,B, figure 5B, figure 6A,B,C, figure 7A,B,C, figure 8A).

Cependant, pour de nombreux opérateurs de pesticides, d'autres pics dans les concentrations urinaires de CFMP ont été observés à des moments plus tardifs (figure 4A,B,C, figure 5A,B, figure 6B,C, figure 7A,B,C), indiquant ainsi que des tâches autres que la pulvérisation de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine ont contribué à cette exposition accrue. Pour le 3-PBA et le 4-OH3BPA, pour certains travailleurs et certains scénarios d'exposition, les pics d'excrétion des métabolites n'ont pas été observés (ou pas seulement observés) dans les heures suivant la pulvérisation, mais plutôt (également) les jours suivants (figure 4B, C, figure 6D, figure 7A,B,C), confirmant à nouveau une exposition à la lambda-cyhalothrine due à des tâches autres que la pulvérisation de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine ou une exposition à d'autres pyréthriinoïdes que la lambda-cyhalothrine.

#### **4.1.5 Lien entre l'excrétion accrue et les réponses aux questionnaires**

Dans certains cas, les réponses aux questionnaires (tableau 4) ont permis de relier l'augmentation des excrétions de métabolites dans l'urine, à des moments autres que les heures suivant la pulvérisation de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine, à des tâches telles que la manipulation ou le nettoyage de l'équipement utilisé pour la pulvérisation (tracteur ou pulvérisateur) (figure 5A,B) ou encore le travail ou l'inspection dans le champ traité à la lambda-cyhalothrine (figure 5A,B, figure 6B,C, figure 7A). Pour deux travailleurs, l'augmentation des niveaux urinaires de biomarqueurs d'exposition était également liée à l'application d'un autre pesticide dans le champ traité à la lambda-cyhalothrine pendant la période de biosurveillance de trois jours (figure 4 A) ou dans un champ adjacent non traité à la lambda-cyhalothrine, mais utilisant le même équipement (tracteur, pulvérisateur) (figure 6B,C). Plus spécifiquement, pour le travailleur T101-E1 (figure 4A), cela impliquait une nouvelle entrée dans le champ de fraises traité pour appliquer le fongicide Bravo<sup>®</sup> ainsi qu'un contact avec l'équipement de pulvérisation le deuxième jour de la biosurveillance pour appliquer des pesticides autres que des pyréthriinoïdes et du captane (Endivor<sup>®</sup> + Exirel<sup>®</sup> + Maxcel<sup>®</sup> + Ceyva<sup>®</sup> + calcium) dans un verger de pommiers qui n'avait pas été traité auparavant avec des pyréthriinoïdes (tableau 4). Pour le travailleur T103 et les scénarios E1 et E2 (figure 5A,B), l'augmentation des niveaux urinaires de CFMP observée était compatible avec la période de pulvérisation de lambda-cyhalothrine rapportée, mais aussi avec la manipulation/l'entretien de l'équipement utilisé pour la pulvérisation et le travail/l'inspection dans le champ traité à la lambda-cyhalothrine, comme indiqué dans le questionnaire (tableau 4). Pour le travailleur T106 et les scénarios E2 et E3 (figure 6B,C), les niveaux variables de CFMP dans l'urine pendant la période de biosurveillance et en particulier pendant la période de 36 à 72 heures suivant l'application pour le scénario E2 étaient compatibles avec l'inspection rapportée d'un champ traité à la lambda-cyhalothrine ; c'était aussi compatible avec la manipulation et l'application d'un pesticide non pyréthriinoïde (Round-up<sup>®</sup>) dans un champ non traité à la lambda-cyhalothrine, ce qui impliquait un contact avec un équipement utilisé pour l'application (tracteur ou pulvérisateur...), pouvant être contaminé par la lambda-cyhalothrine (tableau 4). De nouveau, pour le travailleur T106b et le scénario E1

(figure 7A), les niveaux maximaux de métabolites urinaires observés entre 45 et 72 h après l'application étaient cohérents avec la tâche d'inspection rapportée et effectuée dans la zone traitée à la lambda-cyhalothrine (tableau 4).

D'autre part, dans certains cas, une augmentation des niveaux de métabolites dans l'urine a été observée alors que l'applicateur n'a pas signalé de tâche spécifique sur le terrain (T101-E2 - figure 4B ; T106b-E5 - figure 7B et T106b-E2 - figure 7C). Pour le travailleur T101 et le scénario E2 (figure 4B), une augmentation significative des niveaux urinaires de *trans*- et de *cis*-DCCA a été observée aux mêmes moments que le 3-PBA et le 4-OH3BPA, montrant ainsi des évolutions temporelles similaires pour les quatre métabolites ; cela a confirmé que cette excrétion n'était pas liée à l'exposition à la lambda-cyhalothrine, mais plutôt à d'autres pyréthrinoïdes tels que la perméthrine ou la cyperméthrine. Cependant, les niveaux élevés de 3-PBA, 4-OH3PBA, et *trans*- et *cis*-DCCA observés n'étaient pas liés aux tâches effectuées dans les champs traités à la lambda-cyhalothrine, comme indiqué dans le tableau 4. Pour le travailleur T106b et les scénarios E5 et E2 (figure 7B,C), bien qu'il n'ait déclaré aucune tâche dans la zone traitée après la période de pulvérisation (tableau 4), le schéma d'excrétion des métabolites était cohérent avec une exposition quotidienne répétée à la lambda-cyhalothrine et à au moins un pyréthrinoïde autre que la lambda-cyhalothrine.

Comme le tableau 4, le tableau 5 présente les équipements de protection individuelle utilisés par les travailleurs représentés sur les figure 4, figure 5, figure 6, figure 7 et figure 8. Tous les travailleurs portaient un chandail ou une chemise à manches longues ou courtes et un pantalon long. Les travailleurs T103, T108 et T106b [pour les épisodes E1 (jour 2) et E5] portaient des bottes en cuir, tandis que les travailleurs T106, T101 (uniquement pour l'épisode E3) et T106b [pour les épisodes E1 (jour 1) et E2] portaient des chaussures fermées. Le travailleur T101 portait également des bottes en caoutchouc (pour E1 et E2). Seuls les travailleurs T101 et T106, et T106b portaient des gants en caoutchouc pendant le mélange et le chargement. Seuls les opérateurs T101 (pour l'épisode E3), T106 (pour l'épisode E1) et T108 [E1 ; E2 (jour 2)] portaient des lunettes lors de la manipulation et de l'application du pesticide. Les travailleurs T106, T106b et T108 ont mentionné le port d'un demi-masque avec filtres lors du mélange et du chargement de la lambda-cyhalothrine. Le travailleur T108 a aussi mentionné le port d'un casque complet avec filtres lors du mélange et du chargement du mélange de lambda-cyhalothrine et de captane ou de pesticides autres que la lambda-cyhalothrine dans un champ non traité à la lambda-cyhalothrine.

**Tableau 4. Conditions d'exposition pour chaque applicateur pendant la période de biosurveillance de trois jours, telles que documentées par questionnaire autoadministré**

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Tâches et intervalle de temps après le début de la biosurveillance		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
T101	Fig. 4A	E1 - Matador	3-4,5 h : Mélange/chargement à l'extérieur/pulvérisation du Matador® dans le tracteur avec cabine (durée : 60 min)	20-21,5 h : Mélange/ chargement/ pulvérisation de pesticides autres que LCT (Bravo® et Switch®) dans le champ traité avec la LCT (durée : 90 min) 28,5-30 h : Manipulation d'autres pesticides et application de ces pesticides dans un champ non traité à la LCT (Envidor® +Exirel® +Maxcel® +Ceyva® +Calcium) (durée : 90 min)	
	Fig. 4B	E2 - Matador® + Captan®.	0- 1,5 h : Mélange/chargement à l'extérieur/pulvérisation du Matador®+Captan® dans le tracteur avec cabine (durée : 90 min)		
	Fig. 4C	E3 (sans réentrée dans le champ traité à la LCT)			63-66 h : Manipulation d'autres pesticides et application de ces pesticides dans un champ non traité à la LCT (Pixarro®) (durée : 180 min) 68-75 h : Manipulation d'autres pesticides et application de ces pesticides dans un champ non traité à la LCT (Authority®) (durée : 7 h)

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Tâches et intervalle de temps après le début de la biosurveillance		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
T103	Fig. 5A	E1 - Silencer	0-3,5 h : Mélange/chargement à l'extérieur/ Pulvérisation du Silencer® dans le tracteur avec cabine (durée : 210 min) 3,5-8,5 h : Entretien du matériel en contact avec les pesticides/Inspection du champ traité à la LCT (durée : 300 min)		
	Fig. 5B	E2 - Silencer® + Captan®.	0-9,5 h : Mélange/chargement à l'extérieur/pulvérisation du Silencer® + Captan® dans le tracteur avec cabine/nettoyage et entretien du matériel en contact avec les pesticides/inspection du champ traité (durée : 570 min - aucune distinction de temps signalée entre les tâches).		
T106	Fig. 6A	E1 - Matador	0,25-1 h : Mélange/Chargement à l'extérieur/Pulvérisation du Matador® dans le tracteur avec cabine/Nettoyage du matériel en contact avec les pesticides (durée : 60 min) 0,25-0,33 h : Manipulation d'autres pesticides et application dans un champ non traité à la LCT (durée : 5 min)		
	Fig. 6B	E2 - Matador® + Captan®.	1,75-3,25 h : Mélange/Chargement de l'outside/Pulvérisation du Matador®+Captan® dans le tracteur avec cabine/Nettoyage du matériel en	23,5-25,5 h : Inspection du champ traité à la LCT (durée : 120 min)	52,5-53,25 h : Première inspection quotidienne du champ traité à la LCT (durée : 15 min)

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Tâches et intervalle de temps après le début de la biosurveillance		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
			<p>contact avec les pesticides (durée : 95 min)</p> <p>18,25-18,5 h : Inspection du champ traité à la LCT (durée : 15 min)</p> <p>18,5-20,75 h : Manipulation d'autres pesticides et application dans un champ non traité à la LCT (Round-up® et Lumax®) (durée : 135 min)</p>	<p>29,5-32,5 h : Manipulation d'autres pesticides et application dans un champ non traité à la LCT (Round-up®) (durée : 120 min)</p>	<p>65,5-66 h : Deuxième inspection quotidienne du champ traité à la LCT (durée : 30 min)</p>
	<b>Fig. 6C</b>	E3 - Travail dans un champ traité avec Matador® + Captan®.	<p>7,2-7,4 h : Première inspection du champ traité à la LCT (durée : 15 min)</p> <p>28,2-28,4 h : Deuxième inspection du champ traité à la LCT 21 h plus tard (durée : 15 min)</p>		<p>50,2-51,2 h : Mélange/chargement à l'extérieur/pulvérisation de Matador® dans un tracteur avec cabine, et manipulation et application de Luna Tranquility® dans un champ non traité à la LCT (durée pour les deux applications : 60 min) ;</p> <p>57,2-59,2 h : Manipulation d'autres pesticides et application dans un champ non traité à la LCT (Round-up® et Malex®) (durée : 180 min)</p>
	<b>Fig. 6D</b>	E4 - Matador® - dans un champ de maïs sucré	<p>4,75-6,1 h : Mélange/chargement à l'extérieur/pulvérisation du Matador® en tracteur avec cabine dans un champ de maïs sucré/entretien et manipulation du</p>	<p>27,75- 27,8 h : Inspection de la zone traitée à la LCT (durée : 5 min)</p>	

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Tâches et intervalle de temps après le début de la biosurveillance		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
			pulvérisateur et du tracteur (durée : 80 min) 7,0-7,7 h : Manipulation d'autres pesticides et application dans un champ non traité à la LCT (durée : 40 min)		
<b>T106b</b>	<b>Fig. 7A</b>	E1 - Silencer	0,2-1,3 h : Mélange/chargement à l'extérieur/Pulvérisation du Silencer® dans le tracteur avec cabine (durée : 60 min)	34,4-34,9 h : Inspection de la zone traitée à la LCT (durée : 30 min)	
	<b>Fig. 7B</b>	E5 - Captan® dans le champ traité les jours précédents avec Silencer®.	0,25-1,5 h : Manipulation et application des fongicides Captan® et Switch® dans un champ traité 3 jours auparavant avec du LCT (Silencer®) (durée : 60 min)		
	<b>Fig. 7C</b>	E2 - Silencer® + Captan®.	2,5-3,5 h : Mélange/Chargement à l'extérieur/Pulvérisation de Silencer® + Captan® dans le tracteur avec cabine/Nettoyage du matériel en contact avec les pesticides (durée : 55 min)		
<b>T108</b>	<b>Fig. 8A</b>	E1 - Silencer	1-2,5 h : Mélange/chargement/pulvérisation du Silencer® dans le tracteur avec cabine (durée : 90 min)		
	<b>Fig. 8B</b>	E2 - Silencer® + Captan®.	2-3,5 h : Mélange/ chargement à l'extérieur/Pulvérisation de Silencer® + Captan® dans le tracteur avec cabine/Nettoyage du matériel en	26-27,5 h : Manipulation d'autres pesticides et application dans un	

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Tâches et intervalle de temps après le début de la biosurveillance		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
			contact avec les pesticides (durée : 75 min)	champ non traité à la LCT (Intercept®) (durée : 150 min)	

**Tableau 5. Équipements de protection individuelle de chaque applicateur pendant la période de biosurveillance de trois jours, tels que documentés par questionnaire autoadministré**

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Équipements et vêtements de protection		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
T101	Fig. 4A	E1 - Matador	3-4,5 h : Chemise à manches longues, pantalon long, gants en caoutchouc, bottes en caoutchouc.	20-30 h : Chemise à manches longues, pantalon long, gants en caoutchouc, bottes en caoutchouc.	
	Fig. 4B	E2 - Matador® + Captan®.	0-1,5 h : Chemise à manches longues, pantalon long, gants en caoutchouc, bottes en caoutchouc.		
	Fig. 4C	E3 (sans rentrée dans un champ traité à la LCT)			63-75 h : Lunettes, chemise à manches longues, gants en caoutchouc, chaussures fermées.
T103	Fig. 5A	E1 - Silencer	0-8,5 h : Chemise à manches longues, pantalon long, bottes en cuir.		
	Fig. 5B	E2 - Silencer® + Captan®.	0-9,5 h : Chemise à manches longues, pantalon long, bottes en cuir.		
T106	Fig. 6A	E1 - Matador	0,25-1 h : Demi-masque avec filtre pendant le mélange et le chargement uniquement, chapeau en tissu, lunettes ou visière, chemise/chemise à manches longues, pantalon long, gants en caoutchouc, chaussures fermées. 0,25-0,33 h : Tissus chapeau, chemise/chemise à manches longues, pantalon long, chaussures fermées		

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Équipements et vêtements de protection		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
	<b>Fig. 6B</b>	E2 - Matador® + Captan®.	<p>1,75-3,25 h : Demi-masque avec filtre pendant le mélange et le chargement, chapeau en tissu, chemise à manches longues, pantalon long, gants en caoutchouc, chaussures fermées.</p> <p>18,25-18,5 h : Chapeau en tissu, chemise/chemise à manches courtes, pantalon long, chaussures fermées.</p> <p>18,5-20,75 h : Demi-masque avec filtre pendant le mélange et le chargement, chapeau en tissu, chemise/chemise à manches longues, pantalon long, gants en caoutchouc, chaussures fermées.</p>	<p>23,5-25,5 h : Chapeau imperméable, chemise à manches courtes, pantalon long, chaussures fermées.</p> <p>29,5-32,5 h : Demi-masque avec filtre, chemise/shirt à manches longues, pantalon long, gants de voleur, chaussures fermées.</p>	52,5-66 h : Non rapporté
	<b>Fig. 6C</b>	E3 - Travail dans un champ traité au Matador® + Captan®.	7,2-28,4 h : Chapeau imperméable, chemise à manches longues, pantalon long, chaussures fermées.		50,2-59,2 h : Non rapporté
	<b>Fig. 6D</b>	E4 - Matador® - dans un champ de maïs sucré	<p>4,75-6,1 h : Chapeau en tissu, chemise à manches courtes, pantalon long, gants en caoutchouc, chaussures fermées.</p> <p>7,0-7,7 h : Chapeau en tissu, chemise/chemise à manches courtes, pantalon long, chaussures fermées.</p>	27,75-27,8 h : Chapeau en tissu, chemise/chemise à manches courtes, pantalon long, chaussures fermées.	
<b>T106b</b>	<b>Fig. 7A</b>	E1 - Silencer	0,2-1,3 h : Demi-masque avec filtre pendant le mélange et le chargement uniquement, chapeau en tissu, chemise/chemise à manches longues,	34,4-34,9 h : Chapeau en tissu, chemise/chemise à manches	

Travailleur	Figure	Scénario d'exposition - Formulation de pesticides appliqués	Équipements et vêtements de protection		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
			pantalon long, gants en caoutchouc, chaussures fermées.	courtes, pantalon long, bottes en cuir.	
	<b>Fig. 7B</b>	E5 - Captan® dans le champ traité les jours précédents avec Silencer®.	0,25-1,5 h : Demi-masque avec filtre, chapeau en tissu, chemise/chemise à manches courtes, gants en caoutchouc, bottes en cuir.		
	<b>Fig. 7C</b>	E2 - Silencer® + Captan®.	2,5-3,5 h : Demi-masque avec filtre pendant le mélange et le chargement uniquement, chapeau en tissu, chemise/chemise à manches longues, pantalon long, gants en caoutchouc, chaussures fermées.		
<b>T108</b>	<b>Fig. 8A</b>	E1 - Silencer	1-2,5 h : Demi-masque avec filtre pendant le mélange et le chargement uniquement, lunettes sinon, chemise/chemise à manches courtes, pantalon long, bottes en cuir.		
	<b>Fig. 8B</b>	E2 - Silencer® + Captan®.	2-3,5 h : Casque complet avec filtre pour le mélange et le chargement uniquement, chemise/chemisier à manches longues, pantalon long, bottes en cuir.	26-27,5 h : Casque intégral avec filtre pendant le mélange et le chargement, lunettes sinon, chemise/chemise à manches longues, pantalon long, bottes en cuir.	

## 4.2 Volet 2 – Étude de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs

Pour le volet 2, après un entretien téléphonique de sélection au début de 2019 et 2020 pour identifier les travailleurs potentiellement admissibles et une visite dans les exploitations pour recruter les agriculteurs, 87 travailleurs de la culture de la fraise, où la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane était pulvérisée, ont signé un consentement éclairé à participer à l'étude. Les travailleurs ont été recrutés dans 13 fermes de trois régions de la Province de Québec (Montérégie, Laurentides, Lanaudière) et étaient soit des applicateurs, soit des travailleurs œuvrant au désherbage ou à la cueillette dans une zone traitée à la lambda-cyhalothrine, seule ou en combinaison avec le captane. Au total, 70 des travailleurs recrutés ont été exposés à la lambda-cyhalothrine, seule d'une part, et 49 ont été exposés à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane, d'autre part. Par ailleurs, certains travailleurs ont été suivis à plus d'une reprise puisqu'ils ont effectué différentes tâches dans les champs (désherbage versus cueillette) ou ont été évalués pour plus d'un scénario d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane).

Le tableau 6 montre les principales caractéristiques personnelles des 87 travailleurs inclus dans l'étude et ayant fourni des collectes urinaires sériées suivant un épisode d'exposition à la lambda-cyhalothrine seule (70 travailleurs) ou en combinaison avec le captane (49 travailleurs). Seulement 1 % de l'ensemble des participants à l'étude, étaient des femmes et 82 % d'entre eux étaient d'origine latine (venant du Guatemala, Honduras et Mexique) ; l'âge médian et moyen était de 33 ans et leur scolarité était faible (84 % avec un niveau secondaire ou moins).

Par ailleurs, pendant la période d'échantillonnage biologique, 13 % des travailleurs (11 travailleurs sur les 87 travailleurs) ont rapporté fumer du tabac ; 16 % (14 travailleurs sur les 87 travailleurs) ont indiqué consommer de l'alcool lors d'au moins un de leurs suivis biologiques ; 13 % (11 travailleurs sur 87 travailleurs) ont mentionné avoir pris de l'ibuprofène ou de l'acétaminophène et 9 % (8 travailleurs sur 87 travailleurs) ont rapporté la prise d'autres types de médicaments.

En termes de suivis biologiques, considérant qu'un travailleur a pu fournir plus d'une série de collectes urinaires, la consommation de tabac a été rapportée pour 10 % des suivis biologiques (soit pour 14 des 139 suivis biologiques) ; la consommation d'alcool a été indiquée pour 12 % des suivis biologiques (16 sur 139 suivis biologiques) ; la consommation d'ibuprofène ou d'acétaminophène a été mentionnée pour 10 % des suivis biologiques (14 sur 139 suivis biologiques) et la consommation d'autres types de médicament a été rapportée pour 7 % des suivis biologiques (10 sur 139 suivis biologiques).

La consommation de fruits, de légumes et de céréales (nombre de portions selon le Guide alimentaire canadien (2011)) a été documentée par questionnaire, mais cette variable n'a pas été considérée dans les résultats, puisque les travailleurs ne semblaient pas pouvoir répondre adéquatement à ces questions. Une seule personne a rapporté l'utilisation d'un traitement contre les poux et aucun participant n'a indiqué avoir recours à un traitement des animaux ou l'utilisation de pesticides à des fins résidentielles. Aucun des participants n'a signalé de signes ou de symptômes qui, bien que non spécifiques, pourraient être associés à l'exposition à ce type de pesticide.

**Tableau 6. Caractéristiques des participants inclus dans le volet 2 de l'étude**

	<b>Tous (n = 87)</b>	<b>LCT (n = 70)</b>	<b>LCT + Captane (n = 49)</b>
<b>Sexe</b>			
Femmes	1 (1,1 %)	0 (0 %)	1 (2,0 %)
Hommes	86 (98,9 %)	70 (100 %)	48 (98,0 %)
<b>Âge (années)</b>			
Moyenne (SD)	34,8 (10,2)	34,1 (9,91)	36,3 (10,2)
Médiane [Min, Max]	33,0 [20,0, 64,0]	31,5 [21,0, 64,0]	34,0 [20,0, 64,0]
<b>Catégories d'âge (années)</b>			
20-30	35 (40,2 %)	31 (44,3 %)	15 (30,6 %)
31-40	30 (34,5 %)	22 (31,4 %)	22 (44,9 %)
≥ 41	22 (25,3 %)	17 (24,3 %)	12 (24,5 %)
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Moyenne (SD)	72,3 (14,0)	71,3 (12,4)	74,3 (14,2)
Médiane [Min, Max]	70,0 [50,0, 127]	70,0 [50,0, 125]	71,2 [54,5, 127]
<b>Taille (cm)</b>			
Moyenne (SD)	165 (9,38)	165 (9,34)	167 (9,19)
Médiane [Min, Max]	162 [150, 198]	162 [150, 198]	165 [155, 189]
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (SD)	26,4 (4,11)	26,1 (2,97)	26,6 (4,60)
Médiane [Min, Max]	26,3 [17,9, 52,5]	26,2 [17,9, 34,1]	26,3 [21,2, 52,5]
<b>Catégories d'IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
< 24,9	30 (34,5 %)	25 (35,7 %)	17 (34,7 %)
25-29,9	46 (52,9 %)	38 (54,3 %)	26 (53,1 %)
≥ 30	11 (12,6 %)	7 (10,0 %)	6 (12,2 %)
<b>Pays de naissance</b>			
Bosnie	1 (1,1 %)	0 (0 %)	1 (2,0 %)

	<b>Tous (n = 87)</b>	<b>LCT (n = 70)</b>	<b>LCT + Captane (n = 49)</b>
Canada	15 (17,2 %)	11 (15,7 %)	10 (20,4 %)
Guatemala	35 (40,2 %)	33 (47,1 %)	13 (26,5 %)
Honduras	24 (27,6 %)	16 (22,9 %)	20 (40,8 %)
Mexique	12 (13,8 %)	10 (14,3 %)	5 (10,2 %)
<b>Ethnie</b>			
Caucasienne	16 (18,4 %)	11 (15,7 %)	11 (22,4 %)
Latino-américaine	71 (81,6 %)	59 (84,3 %)	38 (77,6 %)
<b>Langue</b>			
Français	16 (18,4 %)	11 (15,7 %)	11 (22,4 %)
Espagnol	71 (81,6 %)	59 (84,3 %)	38 (77,6 %)
<b>Éducation</b>			
Secondaire ou moins	73 (83,9 %)	59 (84,3 %)	39 (79,6 %)
Collégial et plus	14 (16,1 %)	11 (15,7 %)	10 (20,4 %)

<sup>a</sup> Nombre de participants inclus dans l'étude.

<sup>b</sup> Nombre de participants ayant fourni des échantillons biologiques suite à l'application de lambda-cyhalothrine seule.

<sup>c</sup> Nombre de participants ayant fourni des échantillons biologiques suite à l'application de lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane.

En ce qui concerne les conditions d'exposition, pour les 13 opérateurs ayant procédé à la pulvérisation sur les cultures (le 14<sup>e</sup> applicateur T118 ayant été exclu, car il n'a pas fourni de collectes biologiques), huit des applicateurs ont utilisé un tracteur avec une cabine (T101, T102, T103, T105, T106/T106b, T108, T109 et T119), quatre applicateurs ont utilisé un tracteur sans cabine (T110, T111, T113 et T115) et un applicateur a utilisé un atomiseur à dos (T112). Pour les travailleurs de champs, l'exposition s'est faite lors d'activités dans les champs traités pour procéder au désherbage ou encore à la cueillette de fraises.

Les informations collectées sur les habits portés ou équipements de protection individuelle pour l'ensemble des participants (opérateurs appliquant les pesticides et travailleurs dans les champs), au cours des 48 heures (0-24 et 24-48 h) suivant une période d'exposition, sont présentées au tableau 7. Pour l'ensemble des travailleurs, 86 % portaient des chandails ou chemises à manches longues lors de la période de travail, 89 % portaient

des pantalons longs ; 79 % portaient des bottes, les autres portaient des chaussures, et 45 % seulement portaient des gants.

Pour les applicateurs spécifiquement, aucun n'a porté de Tyvek® pendant la préparation ou l'application, un applicateur a porté une chienne (T110) et seulement deux applicateurs (T112 à deux moments et T110) ont rapporté porter un imperméable. Huit applicateurs ont rapporté porter un demi-masque avec filtres lors de la préparation et l'application (T106, T106b, T108, T110, T111, T112, T113, T115). Un applicateur (T108) a mentionné le port d'un casque complet avec filtres lors du mélange et du chargement du mélange de lambda-cyhalothrine et de captane ou encore de pesticides autres que la lambda-cyhalothrine pour pulvérisation dans un champ non traité à la lambda-cyhalothrine. Le T105 a aussi rapporté porter un masque anti-poussière lors de la préparation du mélange. Seuls six applicateurs ont porté des gants (en caoutchouc) pendant le mélange et le chargement (T101, T105, T106/T106b, T109 T110 et T111), ainsi que cinq (T106, T108, T110, T111, T113) des lunettes lors de la manipulation et de la pulvérisation du pesticide.

**Tableau 7. Équipements de protection (EPI) pour tous les participants, ainsi que pour les participants stratifiés par groupe d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou combinaison avec le captane)**

Type d'EPI	Population			Valeur P
	Tous <sup>a</sup> N (%)	Exposition à la LCT <sup>b</sup> N (%)	Exposition à la LCT+Captane <sup>b</sup> N (%)	
Pantalons longs :				
Oui	125 (89)	78 (90)	47 (89)	0,857
Non	15 (11)	9 (10)	6 (11)	
Chandail à manches longues :				
Oui	121 (86)	72 (83)	49 (92)	0,106
Non	19 (14)	15 (17)	4 (8)	
Chapeau :				
Oui	94 (67)	60 (69)	34 (64)	0,558
Non	46 (33)	27 (31)	19 (36)	
Lunettes :				
Oui	22 (16)	8 (9)	14 (26)	0,007
No	118 (84)	79 (91)	39 (74)	
Foulard :				
Oui	2 (1)	1 (1)	1 (2)	NA
Non	138 (99)	86 (99)	52 (98)	
Manteau de pluie :				
Oui	15 (11)	10 (11)	5 (9)	0,703
Non	125 (89)	77 (89)	48 (91)	
Gants :				
Oui	63 (45)	27 (31)	36 (68)	0,000 02
Non	77 (55)	60 (69)	17 (32)	
Bottes :				
Oui	111 (79)	70 (80)	41 (77)	0,662
Non	29 (21)	17 (20)	12 (23)	

Note : <sup>a</sup> Le N correspond au nombre de suivis biologiques pour l'ensemble des participants, toutes tâches confondues (application, désherbage et cueillette) et tous les scénarios d'exposition confondus (lambda-cyhalothrine seule versus lambda-cyhalothrine en combinaison avec le

captane). Un participant peut avoir été évalué pour plus d'une tâche ou plus d'un scénario d'exposition. Le pourcentage représente le nombre de travailleurs qui ont rapporté un port d'équipement sur l'ensemble des suivis biologiques.

<sup>b</sup> Le N correspond au nombre de suivis biologiques pour l'ensemble des participants, toutes tâches confondues (application, désherbage et cueillette), mais pour un scénario d'exposition donné (lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane). Un participant peut avoir été évalué pour plus d'une tâche. Le pourcentage représente le % rapporté de port d'équipement pour l'ensemble des suivis biologiques pour un scénario d'exposition.

Alors qu'une majorité des travailleurs portaient des pantalons longs et des chandails à manches longues ainsi que des bottes, seule une proportion des travailleurs portait des gants, des lunettes et un chapeau. Bien que seulement 45 % des travailleurs portaient des gants, aucun effet significatif du port de gants sur les niveaux urinaires de CFMP et de 3-PBA n'a été observé. Le port de lunettes et de chapeau n'a pas non plus été associé de façon significative aux niveaux urinaires de CFMP et de 3-PBA. Les autres habits ou équipements de protection individuelle (masque, manteau de pluie, foulards) étaient portés seulement par un faible nombre de travailleurs de sorte que l'association entre le port de ces derniers et les niveaux urinaires de CFMP et de 3-PBA n'a pas été testée.

Le tableau 8 présente les distributions de concentrations urinaires de CFMP, le métabolite spécifique à la lambda-cyhalothrine, pour l'ensemble des participants et pour les participants stratifiés selon le groupe d'exposition, soit l'exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane. Les résultats montrent que la distribution de valeurs de CFMP est similaire pour tous les groupes (tous, exposés à la lambda-cyhalothrine et exposés à la lambda-cyhalothrine plus captane) dans les urines témoins ainsi que dans les urines 24-48 h postexposition. Dans les urines 0-24 h postexposition, les valeurs de métabolites CFMP pour les extrêmes supérieurs de la distribution (75<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> dans le tableau 8) sont plus élevées que dans les urines témoins ou dans les urines prélevées 24-48 h après le début d'une période d'exposition (application ou travail dans un champ traité à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane). Les valeurs de CFMP dans les urines collectées après exposition à la lambda-cyhalothrine combinée au captane pour les extrêmes de la distribution (75<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup>) sont également plus élevées que dans les urines collectées après exposition à la lambda-cyhalothrine seule. Le tableau 9 montre que la tendance est la même pour le métabolite 3-PBA, qui n'est pas spécifique à la lambda-cyhalothrine puisqu'il est un métabolite commun à un ensemble de pyréthriinoïdes. Cependant, on voit qu'exceptionnellement, une valeur de 3-PBA élevée est obtenue pour le 95<sup>e</sup> de la distribution dans les urines témoins pour le groupe exposé à la lambda-cyhalothrine plus captane.

**Tableau 8. Distribution des concentrations de CFMP dans les urines pour tous les participants, ainsi que pour les participants stratifiés par groupe d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane)**

Temps depuis le début de l'exposition (h)	Groupe	N d'échantillons <sup>a</sup>	Concentration de CFMP (µmol/mol créat.)						
			Moyenne géométrique	5 <sup>e</sup> centile	10 <sup>e</sup> centile	25 <sup>e</sup> centile	50 <sup>e</sup> centile	75 <sup>e</sup> centile	95 <sup>e</sup> centile
-24-0	Tous	134	0,132	0,011	0,018	0,067	0,180	0,290	0,776
	LCT	85	0,141	0,012	0,025	0,076	0,182	0,309	0,799
	LCT+Captane	49	0,117	0,010	0,015	0,053	0,173	0,259	0,691
0-24	Tous population	138	0,146	0,010	0,023	0,056	0,147	<b>0,389</b>	<b>1,598</b>
	LCT	85	0,132	0,012	0,024	0,061	0,129	0,295	<b>1,417</b>
	LCT+Captane	53	0,173	0,008	0,018	0,039	0,180	<b>0,780</b>	<b>2,829</b>
24-48	Tous	135	0,122	0,019	0,031	0,063	0,133	0,281	0,582
	LCT	84	0,115	0,013	0,028	0,061	0,139	0,267	0,554
	LCT+Captane	53	0,136	0,028	0,035	0,064	0,131	0,309	0,620

Note : <sup>a</sup> Certains travailleurs ont effectué un suivi biologique pour plus d'un scénario d'exposition. Cet effectif représente le nombre d'échantillons biologiques par période d'exposition et scénario d'exposition.

**Tableau 9. Distribution des concentrations de 3-PBA dans les urines pour tous les participants, ainsi que pour les participants stratifiés par groupe d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane)**

Temps depuis le début de l'exposition (h)	Groupe	N d'échantillons	Concentration de 3-PBA (µmol/mol créat.)						
			Moyenne géométrique	5 <sup>e</sup> centile	10 <sup>e</sup> centile	25 <sup>e</sup> centile	50 <sup>e</sup> centile	75 <sup>e</sup> centile	95 <sup>e</sup> centile
-24-0	Tous	134	0,125	0,016	0,034	0,059	0,129	0,231	0,670
	LCT	85	0,136	0,015	0,029	0,082	0,151	0,263	0,589
	LCT+Captane	49	0,107	0,018	0,034	0,044	0,101	0,175	<b>1,979</b>
0-24	Tous population	138	0,151	0,021	0,032	0,081	0,160	0,260	<b>1,418</b>
	LCT	85	0,146	0,022	0,040	0,084	0,161	0,247	<b>0,998</b>
	LCT+Captane	53	0,159	0,015	0,031	0,067	0,148	<b>0,322</b>	<b>3,020</b>
24-48	Tous	135	0,129	0,014	0,029	0,057	0,133	0,305	0,729
	LCT	84	0,122	0,015	0,025	0,058	0,138	0,263	0,647
	LCT+Captane	51	0,140	0,010	0,030	0,057	0,104	<b>0,408</b>	<b>2,064</b>

Note : <sup>a</sup> Certains travailleurs ont effectué un suivi biologique pour plus d'un scénario d'exposition. Cet effectif représente le nombre d'échantillons biologiques par période d'exposition et scénario d'exposition.

Les tableau 10 et tableau 11 présentent les déterminants potentiels des niveaux de 3-PBA et de CFMP urinaires chez les travailleurs de la culture de la fraise exposés, en particulier la variable « groupe d'exposition » ou encore nommée « coexposition » (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane), mais également des facteurs de confusion potentiels documentés par questionnaire. Les niveaux urinaires de métabolites présentaient une distribution log-normale de même que l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC) ; les analyses statistiques univariées et multivariées ont donc été effectuées sur les valeurs log-transformées pour ces variables.

Lorsque pris en compte individuellement dans le modèle (modèle univarié), l'âge, l'ethnie, l'éducation, la taille de la ferme, la tâche professionnelle principale et le temps depuis l'application du pesticide ont montré une association statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) avec les niveaux de 3-PBA et, dans le cas du CFMP, la prise d'ibuprofène ou d'acétaminophène.

Pour le 3-PBA, en utilisant le modèle linéaire à effets mixtes (MIXM), la taille de la ferme, la tâche professionnelle principale et le temps depuis l'application du pesticide de même que la consommation d'alcool, la prise d'ibuprofène ou d'acétaminophène, ainsi que la prise d'autres médicaments, ont été retenus pour l'ajustement du modèle multivarié, selon le critère d'information d'Aikake (AIC). Ces variables ont été considérées comme variables contribuant au modèle multivarié final. La variable « temps », représentant les mesures répétées, et définie comme variable intrasujet, était un prédicteur significatif des niveaux biologiques observés de 3-PBA ; la variance intrasujet (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) était de 1,11 (1,09 - 3,49),  $p < 0,001$ ). Toutefois, la coexposition n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur les niveaux urinaires de 3-PBA observés (0,94 (0,78 - 1,13) ;  $p = 0,48$ ). Le tableau 10 montre que la tâche professionnelle principale (application de pesticides, désherbage ou à la cueillette), le temps depuis l'exposition et la taille de la ferme étaient les trois prédicteurs principaux des niveaux biologiques observés dans le modèle final. Comparativement à la tâche de cueillette, les tâches de désherbage et de pulvérisation de pesticides ont globalement été associées à des concentrations urinaires de 3-PBA plus élevées ( $p < 0,05$ ). Toutefois, la tâche d'application des pesticides a eu un effet plus important que celle de la cueillette. Aucune association statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) n'a été détectée avec les autres facteurs évalués dans le modèle multivarié (consommation d'alcool, prise d'ibuprofène ou d'acétaminophène ou encore d'autres médicaments).

Pour le CFMP, la taille de la ferme, la tâche professionnelle principale et le temps depuis l'application du pesticide, de même que la consommation d'alcool, la prise d'ibuprofène ou d'acétaminophène, ainsi que la prise d'autres médicaments ont aussi été inclus dans le modèle multivarié MIXM, en utilisant le critère d'information d'Aikake (AIC). La variable « temps », représentant les mesures répétées et définit comme variable intrasujet, était un prédicteur significatif des niveaux urinaires de CFMP observés, la variance intrasujet (IC 95 %) était de 1,25 (1,20 – 1,31),  $p < 0,001$ . Toutefois, la coexposition n'avait pas d'effet significatif sur les concentrations urinaires de CFMP observés (1,10 (0,93 - 1,30) ;  $p = 0,26$ ) (tableau 11). Dans le modèle final, seule la tâche professionnelle principale (application de pesticides, désherbage ou à la cueillette) était associée significativement aux niveaux urinaires de CFMP observés. Comparativement à la tâche de désherbage ou de cueillette, la tâche d'application de pesticides était globalement associée à des concentrations urinaires de CFMP plus élevées. Aucune association statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) n'a été détectée avec les autres facteurs évalués dans le modèle multivarié (taille de la ferme, temps depuis l'application de pesticides, consommation d'alcool, prise d'ibuprofène ou d'acétaminophène ou encore d'autres médicaments).

**Tableau 10. Facteurs prédictifs des niveaux de 3-PBA dans l'urine des travailleurs (n = 139)<sup>a</sup> en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes (MIXM)**

Prédicteurs		Concentration de 3-PBA (µmol/mol créat.)		
		Analyse Univariée <sup>b,c</sup> Exp(β) (IC95%)	Analyse multivariée <sup>c,d,e</sup> Exp(β) (IC95%)   Valeur p	
Coexposition	LCT	1,02 (0,87 - 1,18)	0,94 (0,78 - 1,13)	0,48
	LCT+captane	Référence	Référence	
Âge	Années (log)	1,93 (1,03 - 3,61)		
IMC	(kg/m <sup>2</sup> ) (log)	0,49 (0,13 - 1,89)		
Ethnie	Caucasien	1,36 (1,12 - 1,65)		
	Origine hispanique	Référence		
Éducation	Primaire ou secondaire	0,74 (0,62 - 0,90)		
	Collège ou Université	Référence		
Consommation d'alcool	Non	0,97 (0,76 - 1,23)	1,15 (0,90 - 1,45)	0,26
	Oui	Référence	Référence	
Consommation de cigarettes	Non	0,81 (0,63 - 1,05)		
	Oui	Référence		
Ibuprofène ou acétaminophène	Non	1,18 (0,92 - 1,53)	1,14 (0,82 - 1,60)	0,43
	Oui	Référence	Référence	
Autres médicaments	Non	0,84 (0,62 - 1,13)	0,82 (0,60 - 1,12)	0,21
	Oui	Référence	Référence	
Taille de la ferme	≤ 10 travailleurs	1,23 (1,01 - 1,51)	0,69 (0,50 - 0,95)	0,02
	> 10 travailleurs	Référence	Référence	
Tâche professionnelle principale	Application de pesticide	1,38 (1,13 - 1,67)	2,49 (1,74 - 3,56)	< 0,001
	Désherbage	0,89 (0,76 - 1,04)	1,29 (1,00 - 1,67)	
	Cueillette	Référence	Référence	
Temps depuis l'application de pesticides	≤ 7 jours	0,87 (0,75 - 1,01)	0,56 (0,44 - 0,71)	< 0,001
	> 7 jours	Référence	Référence	

Note : <sup>a</sup> Cet effectif représente le nombre de suivis biologiques pour l'ensemble des participants, toutes tâches confondues (application, désherbage et cueillette) et tous les scénarios d'exposition confondus (lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane). Un participant peut avoir été évalué pour plus d'une tâche ou plus d'un scénario d'exposition.

<sup>b</sup> Toutes les variables ont été testées individuellement dans le modèle. La variable « temps » (collectes urinaires à -24-0, 0-24 et 24-48 h) a été considérée comme une mesure répétée.

<sup>c</sup> Les estimations  $\beta$  et les IC à 95 % ont été transformées à l'aide de l'exponentielle à partir de valeurs logarithmiques.

<sup>d</sup> La variable « temps » a été considérée comme mesurée, répétée et variable intrasujet dans le modèle multivarié. La variance intrasujet (IC 95 %) était de : 1,109 (1,089 - 3,490) ;  $p < 0,001$ .

<sup>e</sup> Coefficient de corrélation intraclasse (ICC) de 0,54.

**Tableau 11. Facteurs prédictifs des niveaux de CFMP dans l'urine des travailleurs (n = 139)<sup>a</sup> en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes (MIXM)**

Prédicteurs		Concentration de CFMP ( $\mu\text{mol/mol}$ créat.)		
		Analyse Univariée <sup>b,c</sup>	Analyse multivariée <sup>c, d, e</sup>	
			Exp( $\beta$ ) (IC95%)	Exp( $\beta$ ) (IC95%)
Coexposition	LCT	0,966 (0,84 - 1,10)	1,10 (0,93 - 1,30)	0,26
	LCT+captane	Référence	Référence	
Âge	Années (log)	0,964 (0,55 - 1,69)		
IMC	( $\text{kg/m}^2$ ) (log)	1,837 (0,55 - 6,10)		
Ethnie	Caucasien	1,050 (0,88 - 1,26)		
	Latino-américain	Référence		
Éducation	Primaire ou secondaire	0,875 (0,88 - 1,26)		
	Collège ou Université	Référence		
Consommation d'alcool	Non	1,038 (0,85 - 1,27)	1,13 (0,91 - 1,40)	0,26
	Oui	Référence	Référence	
Consommation de cigarettes	Non	1,133 (0,91 - 1,41)		
	Oui	Référence		
Ibuprofène ou acétaminophène	Non	0,771 (0,62 - 0,96)	0,80 (0,59 - 1,08)	0,14
	Oui	Référence	Référence	
Autres médicaments	Non	1,018 (0,79 - 1,30)	1,22 (0,92 - 1,63)	0,16
	Oui	Référence	Référence	
Taille de la ferme	$\leq 10$ travailleurs	1,041 (0,87 - 1,25)	0,94 (0,70 - 1,27)	0,69
	$> 10$ travailleurs	Référence	Référence	
Tâche professionnelle principale	Application de pesticide	1,17 (0,98 - 1,40)	1,41 (1,01 - 1,96)	0,04
	Désherbage	1,04 (0,91 - 1,21)	1,13 (0,89 - 1,43)	
	Cueillette	Référence	Référence	
Temps depuis l'application de pesticides	$< 7$ jours	1,09 (0,95 - 1,24)	1,04 (0,84 - 1,30)	0,70
	$> 7$ jours	Référence	Référence	

Note : <sup>a</sup> Cet effectif représente le nombre de suivis biologiques pour l'ensemble des participants, toutes tâches confondues (application, désherbage et cueillette) et tous les scénarios d'exposition confondus (lambda-

cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane). Un participant peut avoir été évalué pour plus d'une tâche ou plus d'un scénario d'exposition.

<sup>b</sup> Toutes les variables ont été testées individuellement dans le modèle. La variable "temps" (collectes urinaires à -24-0, 0-24 et 24-48 h) a été considérée comme une mesure répétée.

<sup>c</sup> Les estimations  $\beta$  et les IC à 95 % ont été transformées à l'aide de l'exponentielle à partir de valeurs logarithmiques.

<sup>d</sup> La variable « temps » a été considérée comme mesurée, répétée et variable intrasujet dans le modèle multivarié. La variance intrasujet (IC 95 %) était de : 1,25 (1,20 – 1,31) ;  $p < 0,001$ .

<sup>e</sup> Coefficient de corrélation intraclasse (ICC) de 0,20.

## **4.3 Volet 3 – Modélisation toxicocinétique pour l'évaluation de l'impact de la coexposition**

### **4.3.1 Optimisation des paramètres du modèle toxicocinétique**

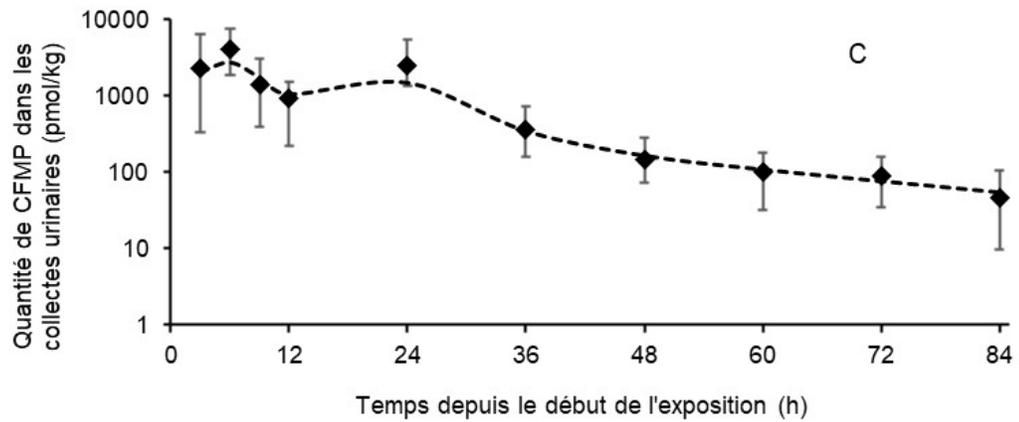
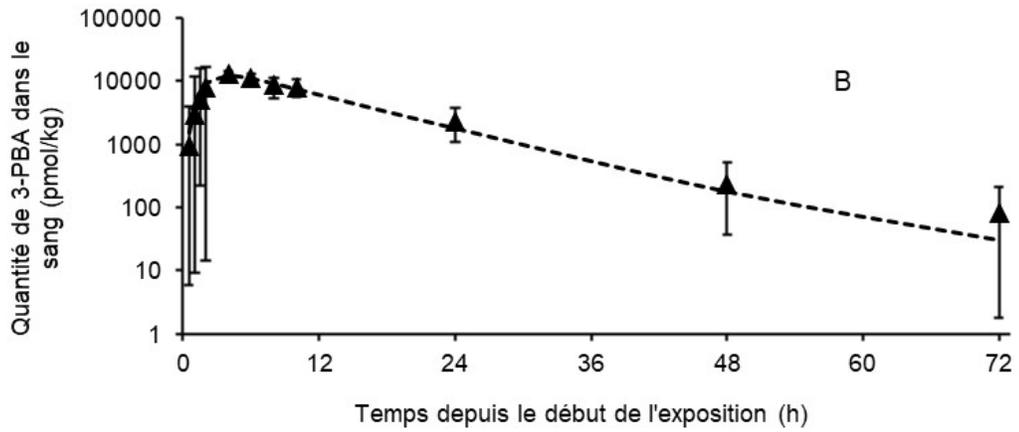
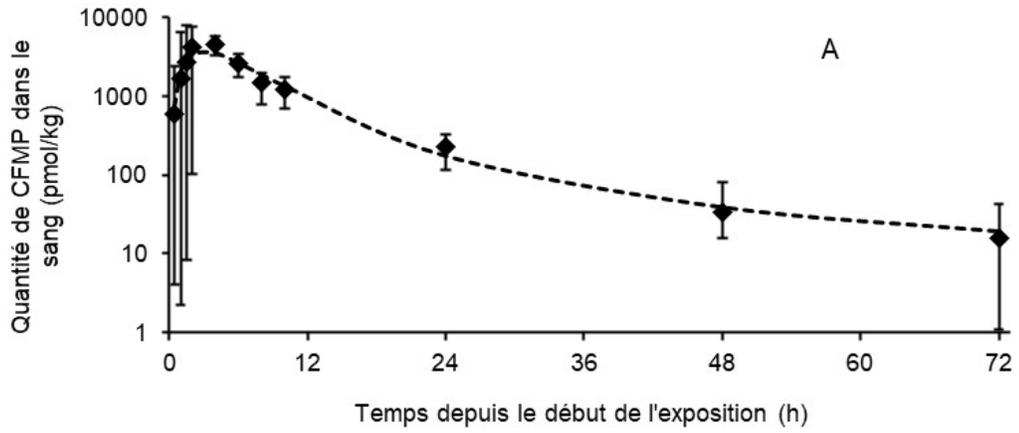
Les tableau 12 et tableau 13 présentent les paramètres du modèle toxicocinétique, optimisés à partir des données de l'étude de Khemiri *et al.* (2017, 2018) sur les profils temporels du CFMP et du 3-PBA dans le sang et l'urine de volontaires exposés par voie orale et cutanée à la lambda-cyhalothrine dans des conditions contrôlées. Avec ces paramètres optimisés, le modèle simule parfaitement les profils observés chez les volontaires de l'étude de Khemiri *et al.* (2017, 2018), tel que l'illustre notamment la figure 10.

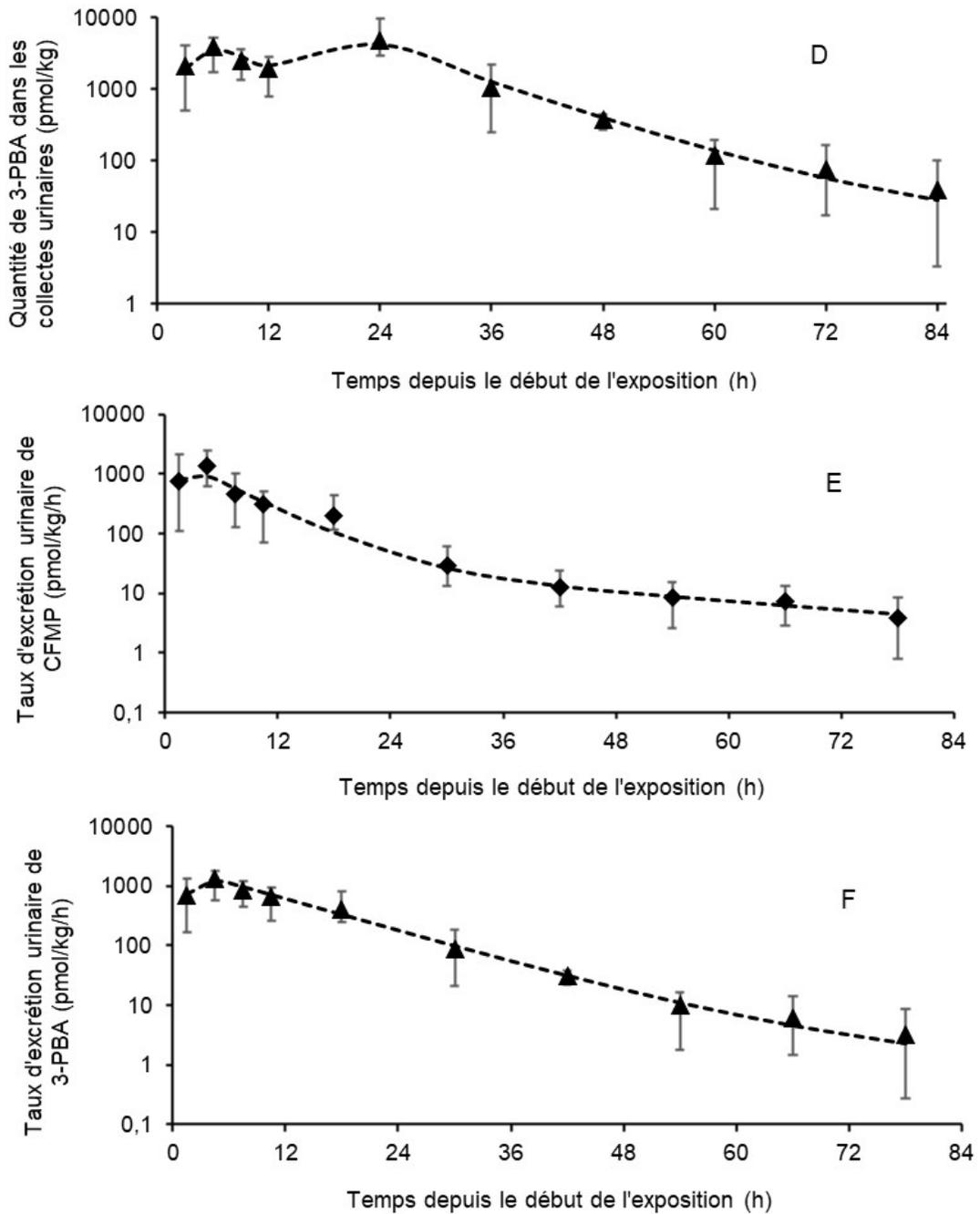
**Tableau 12. Paramètres du modèle toxicocinétique, optimisés à partir des données cinétiques de Khemiri et al. (2017) chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voie orale dans des conditions contrôlées**

Fraction d'absorption orale et constantes de transfert (h <sup>-1</sup> ) (moyenne ± SD)												
	LCT				CFMP				3PBA			
Volontaires	f <sub>abs_oral</sub>	k <sub>abs_oral</sub>	k <sub>BS</sub>	k <sub>SB</sub>	k <sub>BM</sub>	k <sub>BM_NO</sub>	k <sub>MU</sub>	k <sub>MF</sub>	k <sub>BM</sub>	k <sub>BM_NO</sub>	k <sub>MU</sub>	k <sub>MF</sub>
1	0,88 ± 0,18	2,3 ± 0,54	0,29 ± 0,09	0,08 ± 0,00	0,50 ± 0,36	1,5 ± 0,15	0,29 ± 0,02	0,03 ± 0,04	1,3 ± 1,2	0,92 ± 0,42	0,12 ± 0,004	0,02 ± 0,01
2	0,96 ± 0,06	2,3 ± 0,05	0,06 ± 6E-4	0,002 ± 1E-5	0,03 ± 0,002	0,03 ± 0,002	0,40 ± 0,002	0,03 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,11 ± 0,002	0,01 ± 0,003
3	0,79 ± 0,08	0,89 ± 0,06	0,20 ± 0,06	0,07 ± 0,004	0,13 ± 0,02	0,46 ± 0,16	0,25 ± 0,01	0,13 ± 0,38	0,80 ± 0,15	0,95 ± 0,13	0,08 ± 0,01	0,04 ± 0,01
4	0,92 ± 0,16	1,3 ± 0,56	0,05 ± 0,07	0,02 ± 0,002	0,08 ± 0,10	0,33 ± 0,41	0,26 ± 0,01	0,007 ± 0,01	0,45 ± 0,59	0,31 ± 0,38	0,09 ± 0,003	0,04 ± 0,01
5	0,88 ± 0,16	1,4 ± 0,46	0,08 ± 0,04	0,04 ± 0,003	0,32 ± 0,22	0,48 ± 0,18	0,60 ± 0,03	0,002 ± 6E-5	0,40 ± 0,23	0,43 ± 0,17	0,13 ± 0,003	0,06 ± 0,07
6	0,89 ± 0,10	0,92 ± 0,06	0,15 ± 0,05	0,08 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,46 ± 0,16	0,32 ± 0,01	0,10 ± 0,30	0,46 ± 0,09	0,72 ± 0,11	0,09 ± 0,003	0,02 ± 0,01
7	0,94 ± 0,12	0,90 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,13 ± 0,03	0,61 ± 0,05	0,22 ± 0,002	0,002 ± 4E-5	0,36 ± 0,06	0,63 ± 0,23	0,06 ± 0,01	0,04 ± 0,02

**Tableau 13. Paramètres du modèle toxicocinétique, optimisés à partir des données cinétiques de Khemiri et al. (2018) chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voie cutanée**

Constantes de transfert (h <sup>-1</sup> ) (moyenne ± SD)								
	LCT		CFMP			3PBA		
Volontaires	k <sub>DDin</sub>	k <sub>DinB</sub>	k <sub>DinM_NO</sub>	k <sub>DinMD</sub>	k <sub>KMDM</sub>	k <sub>DinM_NO</sub>	k <sub>DinMD</sub>	k <sub>KMDM</sub>
2	0,0005 ± 1E-6	0,49 ± 0,01	0,0001 ± 6E-6	0,03 ± 0,01	0,0530 ± 0,000 2	0,0002 ± 0,000 7	0,09 ± 7E-6	0,0001 ± 5E-7
3	0,0005 ± 9E-5	0,12 ± 0,01	0,0003 ± 0,000 8	0,10 ± 0,03	0,0001 ± 6E-7	0,0001 ± 7E-6	0,03 ± 0,03	0,10 ± 0,10
5	0,0009 ± 0,000 2	0,08 ± 0,02	0,0001 ± 3E-5	0,004 ± 0,04	0,08 ± 1,1	0,0001 ± 0,000 6	0,13 ± 0,03	0,0002 ± 8E-5
6	0,0004 ± 8E-5	0,03 ± 0,01	0,0001 ± 1E-6	0,09 ± 0,01	0,002 ± 0,005	0,0002 ± 0,001	0,03 ± 0,004	0,0001 ± 0,05



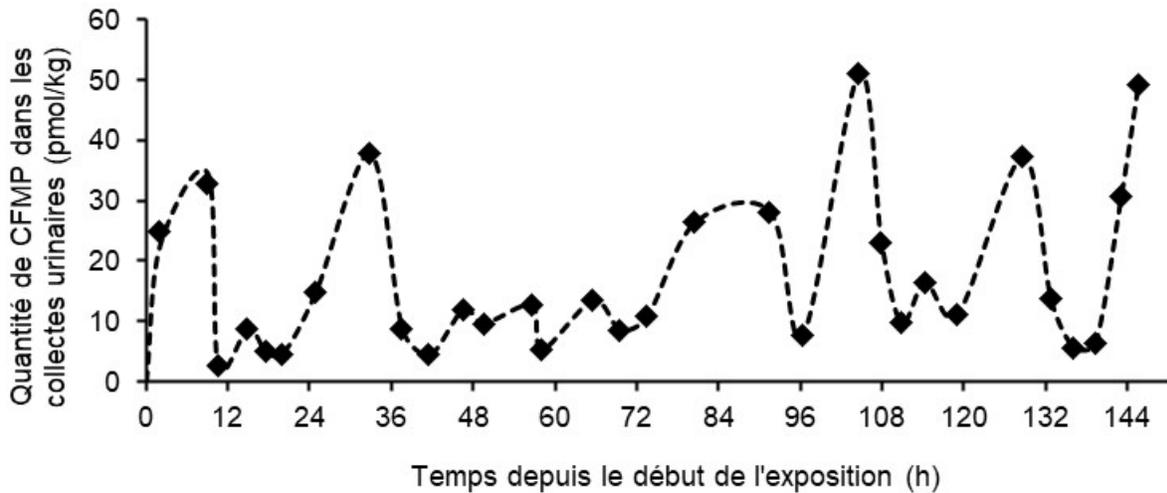


**Figure 10. Comparaison des simulations aux données sur les profils temporels u CFMP et du 3-PBA (moyenne  $\pm$  SD) dans le sang et l'urine de volontaires exposés oralement à la lambda-cyhalothrine dans l'étude de Khemiri *et al.* (2017).**

#### 4.3.2 Simulation des profils temporels chez les applicateurs, reconstruction des doses absorbées et probabilité de dépassement de l'AOEL

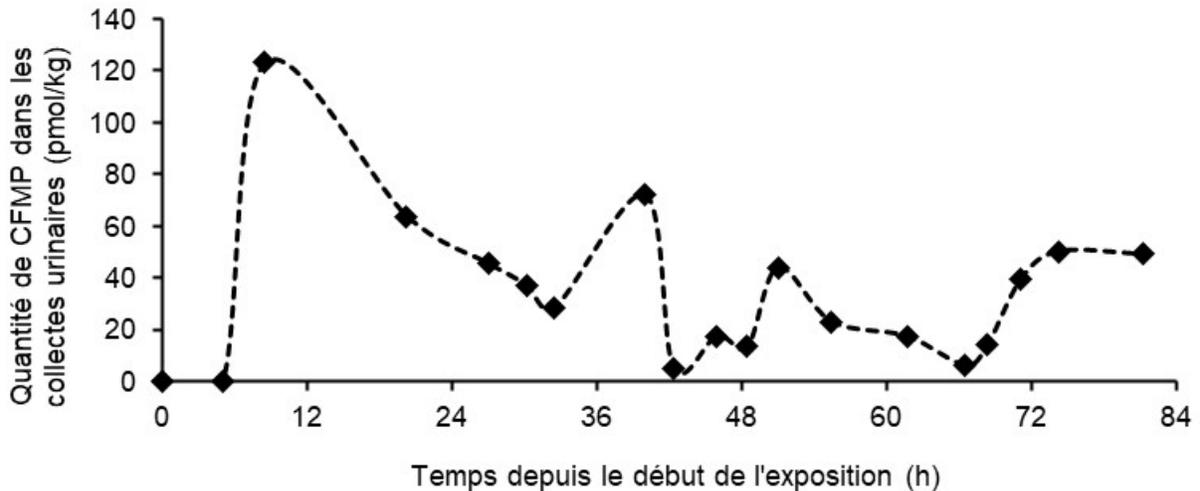
Une fois les paramètres du modèle optimisés à partir de la nouvelle routine mathématique, et l'ajustement aux données chez les volontaires exposés de façon contrôlée (Khemiri *et al.*, 2017, 2018), le modèle toxicocinétique a ensuite été utilisé pour reproduire les profils temporels de CFMP urinaires observés chez les opérateurs pulvérisant les pesticides. Les simulations ont été réalisées avec le métabolite CFMP plus spécifique de la lambda-cyhalothrine. Pour chaque applicateur, une simulation de Monte-Carlo générant 1000 ensembles de valeurs paramétriques et donnant un ajustement aux données observées avec une marge d'erreur inférieure à 5 % a été réalisée. Les figure 11, figure 12 et figure 13 sont des exemples qui montrent qu'avec les paramètres toxicocinétiques optimisés, le modèle donne une excellente adéquation aux données observées de profils temporels urinaires du CFMP chez les applicateurs évalués dans la présente étude. La modélisation a également montré qu'il était possible d'avoir un excellent ajustement aux données de profils temporels chez les applicateurs tant après exposition à la lambda-cyhalothrine seule, qu'après la coexposition avec le Captan, sans avoir à modifier les paramètres du modèle (établis à partir des données chez des volontaires exposés dans des conditions contrôlées) et donc, sans considérer d'effet d'interaction. La modélisation a également montré qu'une simulation d'une exposition orale par inadvertance était le scénario d'exposition qui donnait le meilleur ajustement aux profils temporels des métabolites observés dans l'urine des applicateurs. Les profils temporels ne pouvaient pas être simulés adéquatement sur la base d'une exposition cutanée, la pénétration cutanée étant trop lente et trop faible pour les pics d'excrétion et niveaux de métabolites urinaires observés.

Avec ces 1000 ensembles de valeurs paramétriques, 1000 valeurs de doses absorbées reconstruites ont été prédites à l'aide du modèle, pour chaque applicateur et chaque scénario d'exposition (exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou combinée avec le captane). Le tableau 14 montre les doses absorbées reconstruites (la valeur médiane avec les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) sur les 1000 itérations) pour les applicateurs les plus exposés (T101, T103, T106, T106b et T108) et pour les scénarios d'exposition à la lambda-cyhalothrine seule ou combinaison avec le captane (E1 et E2, mais également E3 pour le T101 et T106 et E5 pour le T106b). Le tableau 15 montre les probabilités de dépassement de la valeur de AOEL de 630 ng/kg pc/j de l'EFSA (2014) chez ces mêmes applicateurs les plus exposés, telles qu'elles ont été établies à partir des résultats du processus de Monte-Carlo. Les applicateurs ayant montré les concentrations urinaires les plus élevées ont une probabilité de dépassement de l'AOEL à certains moments pendant la période de suivi biologique. Par exemple, le travailleur T103 a 72 % de probabilité d'avoir dépassé la valeur de l'AOEL durant les 0 à 24 h suivant l'application de la lambda-cyhalothrine.

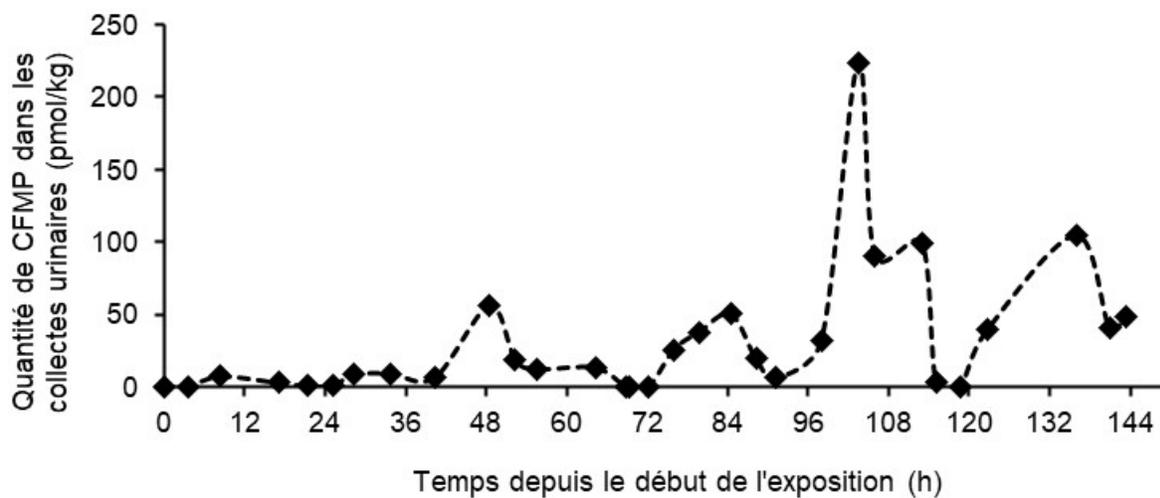


**Figure 11. Comparaison des simulations du modèle aux données observées sur les profils temporels du CFMP dans l'urine de l'applicateur T101 pour E2 et E3.**

Note : Le modèle simule les quantités excrétées à chaque période (les points). La ligne pointillée représente la tendance dans les profils.



**Figure 12. Comparaison des simulations du modèle aux données observées sur les profils temporels du CFMP dans l'urine de l'applicateur T103 pour E1.**



**Figure 13.** Comparaison des simulations du modèle aux données observées sur les profils temporels du CFMP dans l'urine de l'applicateur T106 pour E2 et E3.

**Tableau 14. Doses absorbées reconstruites, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo à partir des profils temporels de CFMP urinaires chez les applicateurs les plus exposés**

Applicateurs et scénario d'exposition <sup>a</sup>	Dose absorbée reconstruite en ng/kg pc/j					
	Médiane [intervalle de confiance IC à 95 %] sur les 1000 reconstructions <sup>b</sup>					
	Pour un équivalent de collecte urinaire de 0-24h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 24-48h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 48-72h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 72-96h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 96-120h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 120-144h
T101 E1	136 [121 - 156]	354 [313 - 409]				
T101 E2 et E3	187 [165 - 218]	93 [85 - 100]	82 [74 - 89]	93 [85 - 103]	194 [178 - 216]	212 [191 - 230]
T103 E1	1347 [1205 - 1509]	1131 [1001 - 1290]	1135 [1011 - 1282]			
T103 E2	1178 [966 - 1383]	272 [226 - 322]				
T106 E1	1117 [995 - 1288]	242 [213 - 288]	746 [561 - 896]			
T106 E2 et E3	35 [30 - 38]	191 [171 - 223]	41 [37 - 48]	343 [295 - 392]	991 [838 - 1097]	196 [177 - 217]
T106b E1	245 [212 - 288]	113 [98 - 126]				
T106b E5	345 [288 - 397]	415 [355 - 477]	423 [380 - 504]			
T106b E2	452 [394 - 529]	409 [372 - 476]	---- <sup>c</sup>			
T108 E1	874 [779 - 1005]	34 [28 - 43]	---- <sup>c</sup>			
T108 E2	355 [313 - 405]	---- <sup>c</sup>	62 [56 - 71]			

Note : <sup>a</sup> E1 = exposition à la lambda-cyhalothrine seule suite aux activités de pulvérisation dans des champs de fraises ; E2 = exposition à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane suite aux activités de pulvérisation dans des champs de fraises ; E3 = exposition à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane suite à des activités dans des champs de fraises

traités ; E5 = exposition à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane suite à des activités dans des champs de maïs sucrés traités.

<sup>b</sup> Pour chaque applicateur et chaque scénario d'exposition E1, E2, E3, E5, reconstructions de doses journalières absorbées à l'aide de simulations de Monte-Carlo générant 1000 ensembles de valeurs paramétriques et donnant un ajustement aux données observées avec une marge d'erreur inférieure à 5 %.

<sup>c</sup>Doses absorbées correspondant à une valeur non quantifiable.

**Tableau 15. Probabilités de dépassement de la valeur AOEL, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo à partir des profils temporels de CFMP urinaires chez les applicateurs les plus exposés**

Applicateurs et scénario d'exposition <sup>a</sup>	Probabilité de dépassement de l'AOEL en % sur les 1000 reconstructions					
	Pour un équivalent de collecte urinaire de 0-24h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 24-48h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 48-72h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 72-96h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 96-120h	Pour un équivalent de collecte urinaire de 120-144h
T101 E1	13	35				
T101 E2 et E3	15	7	6	7	16	19
T103 E1	72	67	67			
T103 E2	65	29				
T106 E1	68	22	54			
T106 E2 et E3	2	21	3	31	63	28
T106b E1	68	22	54			
T106b E5	35	39	40			
T106b E2	39	35	12			
T108 E1	61	6	4			
T108 E2	33	0	18			

Note : <sup>a</sup> E1 = exposition à la lambda-cyhalothrine seule suite aux activités de pulvérisation dans des champs de fraises ; E2 = exposition à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane suite aux activités de pulvérisation dans des champs de fraises ; E3 = exposition à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane suite à des activités dans des champs de fraises traités ; E5 = exposition à la lambda-cyhalothrine en combinaison avec le captane suite à des activités dans des champs de maïs sucrés traités.

### **4.3.3 Estimation des doses absorbées chez les travailleurs autres que les applicateurs, à l'aide du modèle toxicocinétique et probabilités de dépassement de l'AOEL**

Le modèle toxicocinétique a également été utilisé pour reproduire les doses journalières absorbées chez les travailleurs autres que les applicateurs affectés à des tâches dans les champs (désherbage ou cueillette essentiellement), pour lesquels des collectes urinaires de 24 heures consécutives ont été effectuées. Le tableau 16 montre les résultats des simulations de Monte-Carlo de doses journalières absorbées médianes reconstruites à l'aide du modèle (et IC 95 %), considérant 1000 ensembles de valeurs paramétriques générés aléatoirement et ayant permis d'obtenir un ajustement aux données observées avec une marge d'erreur inférieure à 5 %. Les données obtenues incluent donc 1000 résultats possibles par travailleur. Le tableau 17 rapporte les probabilités de dépassement de l'AOEL pour l'ensemble des travailleurs autres que les applicateurs (travailleurs dans les champs affectés au désherbage et à la cueillette) pour chaque collecte urinaire d'une période de 24 heures. Les résultats montrent le nombre de travailleurs ayant une probabilité de dépassement de l'AOEL (et le pourcentage correspondant) dans des jours suivant un travail dans un champ traité et indiquent que la probabilité de dépassement de la valeur AOEL chez les travailleurs autres que les applicateurs est très faible. Par exemple, seulement un travailleur (1 % des travailleurs) affecté à des tâches dans les champs de fraises traités à la lambda-cyhalothrine, seule ou en combinaison avec le captane, a 50 à 60 % de probabilités de dépassement de l'AOEL dans les 24 heures suivant le début d'une tâche de désherbage ou de cueillette ; cinq travailleurs (6 % des travailleurs) dans les champs ont 50 à 70 % de probabilités de dépassement de l'AOEL dans les 48 à 72 heures suivant le début d'une de ces tâches.

**Tableau 16. Doses absorbées reconstruites pour l'ensemble des travailleurs autres que les applicateurs, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo, à partir des excréments urinaires journalières de CFMP pendant les trois jours suivant une période d'exposition à la lambda-cyhalothrine**

	Doses absorbées de lambda-cyhalothrine post-exposition (ng/kg pc/jour)			
	0-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h
N de travailleurs	82	82	82	34
Médiane [IC 95 %]	22 [21 - 24]	17 [16 - 18]	26 [25 - 27]	132 [129 - 136]
5 <sup>e</sup> Centile	---- <sup>a</sup>	---- <sup>a</sup>	---- <sup>a</sup>	---- <sup>a</sup>
25 <sup>e</sup> Centile	---- <sup>a</sup>	---- <sup>a</sup>	---- <sup>a</sup>	---- <sup>a</sup>
50 <sup>e</sup> Centile	22 [21 - 24]	17 [16 - 18]	26 [25 - 27]	132 [129 - 136]
75 <sup>e</sup> Centile	151 [148 - 154]	127 [124 - 129]	180 [176 - 184]	355 [349 - 363]
90 <sup>e</sup> Centile	465 [456 - 474]	408 [398 - 418]	599 [587 - 611]	806 [787 - 824]
95 <sup>e</sup> Centile	881 [861 - 903]	823 [800 - 846]	1080 [1059 - 1101]	1244 [1213 - 1272]

Note : <sup>a</sup> Doses absorbées correspondant à une valeur non quantifiable.

**Tableau 17. Probabilités de dépassement de la valeur AOEL pour l'ensemble des travailleurs autres que les applicateurs, telles que prédites par le modèle toxicocinétique et les simulations Monte-Carlo, à partir des excréments urinaires journalières de CFMP pendant les trois jours suivant une période d'exposition à la lambda-cyhalothrine**

Probabilité de dépassement de l'AOEL	Nombre de travailleurs N (Pourcentage %)			
	Collecte urinaire de 0-24 h	Collecte urinaire de 24-48 h	Collecte urinaire de 48-72 h	Collecte urinaire de 72-96 h
0 %	36 (44)	32 (39)	30 (37)	10 (29)
> 0-10 %	26 (32)	32 (39)	33 (40)	5 (15)
> 10-20 %	8 (10)	7 (9)	3 (4)	11 (32)
> 20-30 %	7 (9)	5 (6)	5 (6)	4 (12)
> 30-40 %	3 (4)	4 (5)	3 (4)	1 (3)
> 40-50 %	1 (1)	2 (2)	3 (4)	3 (9)
> 50-60 %	1 (1)	0 (0)	3 (4)	0 (0)
> 60-70 %	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
> 70-100 %	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

#### **4.3.4 Établissement d'une valeur de référence biologique correspondant à la valeur limite d'exposition AOEL**

Une valeur de référence biologique de CFMP a également été dérivée à l'aide du modèle toxicocinétique en simulant une exposition répétée à la valeur de l'AOEL de 0,000 63 mg/kg pc/jour jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre (soit une exposition horaire à 1/8 de l'AOEL sur une période de 8 heures par jour répétée sur cinq jours) et en déterminant les niveaux urinaires de CFMP correspondants sur une période de 24 heures. La médiane [IC à 95 %] des 10 000 estimations obtenues par simulation Monte-Carlo était de 116 [113-119] ng/kg pc/j et 7,5 [7,3-7,7] µg/L considérant le volume urinaire moyen calculé de 1,086 L chez les travailleurs à l'étude et le poids corporel moyen calculé de 70,13 kg. Sur la base de cette valeur de référence biologique, 7 % des applicateurs et 1 % des autres travailleurs affectés au désherbage et à la cueillette avaient une probabilité de dépassement de cette valeur de référence biologique.

## 5. DISCUSSION

### 5.1 Volet 1 – Étude de l'impact de la coexposition sur la cinétique détaillée de biomarqueurs chez un groupe restreint de travailleurs applicateurs

#### 5.1.1 Effet de la coexposition au captane sur l'évolution de la concentration en fonction du temps des métabolites de la lambda-cyhalothrine

Cette étude est la première à évaluer l'effet d'une exposition mixte pyréthriinoïde-fongicide en milieu professionnel sur les biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs. Un tel effet de coexposition sur la toxicocinétique (métabolisme ou excrétion par le CYP 450) des composés pesticides a été identifié chez des animaux exposés à de fortes doses (Bossou *et al.*, 2020 ; Hirose *et al.*, 2011 ; Wielgomas et Krechniak, 2007). Des études *in vitro* ont également montré que les pyréthriinoïdes et les métabolites tétrahydrophthalimides du captane partagent des voies de métabolisme hépatique communes du CYP450 (comme le CYP3A4 chez l'humain (Scollon *et al.*, 2009) et que le captane peut altérer le métabolisme de composés lipophiles par les CYP450 (Guengerich, 2008 ; Paolini *et al.*, 1999). Par conséquent, l'effet de la coexposition doit également être pris en compte dans le contexte de la biosurveillance de l'exposition des travailleurs à partir de mesures des niveaux de métabolites dans l'urine ; l'interprétation des données de biosurveillance peut être biaisée si de tels effets devaient se produire aux niveaux d'exposition observés dans les milieux professionnels.

Dans le volet 1 de l'étude, l'impact de la coexposition sur la cinétique détaillée de biomarqueurs d'exposition a d'abord été évalué chez des applicateurs, après la pulvérisation de lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane. L'évaluation des profils de concentrations ( $\mu\text{mol/mol}$  créat.) des métabolites de la lambda-cyhalothrine (CFMP, 3-PBA, 4-OH3BPA), en fonction du temps chez les travailleurs agricoles effectuant des tâches de pulvérisation, a révélé l'absence d'effet de la coexposition avec le captane, lors de la comparaison des profils pendant une période de trois jours après la pulvérisation de la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane. De façon similaire, considérant les variabilités biologiques, l'évaluation des taux d'excrétion (quantité/kg pc par h) des trois métabolites sur trois jours après l'application ou encore de l'excrétion cumulative du métabolite CFMP, plus spécifique à la lambda-cyhalothrine, n'a pas non plus révélé d'effet de la coexposition. La seule étude cinétique comparable disponible a été réalisée chez des rats après gavage (exposition orale) de lambda-cyhalothrine seule (2,5 ou 12,5 mg/kg pc) ou sous forme de mélange binaire avec du captane (2,5/2,5 ou 2,5/12,5 ou 12,5/12,5 mg/kg pc) (Bossou *et al.*, 2020) ; elle a souligné l'absence d'interaction à la dose sans effet nocif observé (NOAEL) de lambda-cyhalothrine de 2,5 mg/kg de p.c. rapportée par le groupe de travail sur l'innocuité des aliments (EFSA, 2014). Cependant, un effet de la coexposition sur la voie du métabolite du benzyle était apparent à cette dose élevée de 12,5 mg/kg de p.c.,

correspondant à la dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL) rapportée par l'EFSA (2014). Plus précisément, cette étude expérimentale chez le rat a montré l'absence d'effet de la coexposition sur les profils cinétiques des métabolites CFMP et 3-PBA dans le plasma en comparant les résultats après administration de 2,5 mg de lambda-cyhalothrine seule/kg pc ou en combinaison avec 2,5 et 12,5 mg de captane/kg pc. D'autre part, les niveaux plasmatiques de 3-PBA dans les 24 premières heures suivant l'administration étaient plus faibles chez les rats auxquels on avait administré un mélange binaire de 12,5 mg de lambda-cyhalothrine et de captane/kg p.c. par rapport à ceux exposés à 12,5 mg de lambda-cyhalothrine seule/kg p.c. Cette étude expérimentale chez les rats a également révélé que l'augmentation de la dose de lambda-cyhalothrine avait un effet sur les profils temporels des métabolites dans le plasma et dans les excréta. Néanmoins, l'étude cinétique actuelle chez les travailleurs ainsi que l'expérimentation animale chez les rats de Bossou *et al.* (2020) concourent à indiquer que les mesures des métabolites du CFMP et du 3-PBA ne sont pas influencées par la coexposition lorsque les niveaux d'exposition aux pesticides restent inférieurs aux valeurs toxicologiques de référence.

Seules quelques autres études ont examiné l'impact de la coexposition sur les niveaux de métabolites utilisés pour la biosurveillance de l'exposition aux pesticides chez les individus. Ces études ont surtout été réalisées chez le rat à des doses relativement élevées. En particulier, Timchalk *et al.* (2005) ont montré que la coexposition à des insecticides organophosphorés (OP) en mélange binaire avait un impact sur leur vitesse d'absorption et d'élimination. Dans le cas de la coexposition avec des pyréthrinoïdes plus spécifiquement, Hirose *et al.* (2011) ont rapporté une excrétion significativement plus faible de 3-PBA chez des rats prétraités par voie intrapéritonéale avec l'insecticide OP dichlorvos à 0,3 ou 1,5 mg/kg pc, puis injectés par voie intraveineuse avec une dose unique élevée de cis-perméthrine (20 mg/kg pc). Wielgomas et Krechniak (2007) ont également signalé une diminution de l'excrétion des métabolites urinaires du pyréthrinoïde  $\alpha$ -cyperméthrine chez les rats après une coexposition avec l'insecticide OP chlorpyrifos par gavage à 5 mg/kg pc de chacun des composés, sept jours/semaine pendant 28 jours, par rapport à 10 mg/kg pc de  $\alpha$ -cyperméthrine seule.

Similaire à nos résultats, dans l'une des seules études publiées sur l'impact de la coexposition sur la cinétique des pyréthrinoïdes et de leurs métabolites chez l'homme, il n'y avait pas d'effet apparent de la coexposition au pyréthrinoïde deltaméthrine en combinaison avec le OP chlorpyrifos-méthyle à la dose de dose journalière admissible (DJA) de 0,01 mg/kg p.c. sur les profils d'excrétion des métabolites (acide 3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl-(1-cyclopropane)carboxylique (DVBA) et 3-PBA) dans l'urine (Sams et Jones, 2011).

### 5.1.2 Comparaison de l'évolution dans le temps des différents métabolites des pyréthriinoïdes

En plus de documenter l'impact de la coexposition sur la cinétique de biomarqueurs, la présente recherche a pu mieux documenter l'exposition des travailleurs. Dans la présente étude, le CFMP était le métabolite retrouvé en plus fortes concentrations dans l'urine de la plupart des opérateurs évalués, et ce pour les différents scénarios d'exposition, mais le profil temporel des concentrations du CFMP ne suivait pas toujours celui des métabolites de l'acide phénoxybenzoïque (3-PBA et 4-OH3BPA), commun aux autres pyréthriinoïdes. Dans certains cas où l'excrétion urinaire du 3-BPA et du 4-OH3BPA était supérieure à celle du CFMP, l'évolution temporelle de ces métabolites suivait celle du *trans-DCCA* et du *cis-DCCA*, ce qui indique une exposition concomitante à des pyréthriinoïdes générant ces métabolites, tels que la perméthrine et la cyperméthrine. Ces résultats soulignent l'importance de l'évaluation des métabolites spécifiques pour la biosurveillance de l'exposition et l'impact de la coexposition avec d'autres pesticides, tels que le captane. L'importance de la surveillance des métabolites spécifiques pour évaluer l'exposition professionnelle a également été mise en évidence dans l'étude de biosurveillance de Berthet, Heredia-Ortiz, *et al.* (2012) chez des travailleurs exposés au captane et au folpet.

En outre, l'étude de Khemiri *et al.* (2017) a mis en évidence des profils temporels similaires du CFMP et du 3-PBA dans le plasma et l'urine de volontaires exposés par voie orale à la dose journalière acceptable (DJA ou ADI) de 2,5 µg/kg pc, établie par l'EFSA (2014) dans des conditions contrôlées (concentrations plasmatiques maximales environ 3-4 h après l'ingestion et une demi-vie d'élimination moyenne de 5-6 h). D'autre part, l'étude expérimentale de Bossou *et al.* (2020) chez le rat a révélé des différences cinétiques entre les métabolites avec une élimination plus rapide du 3-PBA et du 4-OH3BPA par rapport au CFMP (avec un temps de résidence plus court des acides phénoxybenzoïques dans le plasma). Ceci peut être attribué soit à des différences de cinétique propres à l'espèce, soit à un effet à haute dose dans l'étude sur les rats, peu susceptible d'être observé à des niveaux d'exposition plus faibles, tels que ceux observés chez les travailleurs.

### 5.1.3 Profils temporels des métabolites par rapport à la pulvérisation et autres tâches

L'étude a également permis de vérifier l'impact de la tâche principale de travail, soit la pulvérisation, et des autres tâches effectuées sur les profils d'excrétion urinaires des biomarqueurs d'intérêts. Pour plusieurs opérateurs, les résultats de l'étude actuelle ont également permis de relier un épisode de pulvérisation de la lambda-cyhalothrine à une augmentation des niveaux urinaires du métabolite CFMP au cours des heures suivantes, quel que soit le scénario d'exposition (c'est-à-dire, l'exposition à la lambda-cyhalothrine seule (scénario E1) ou en combinaison avec le captane (scénario E2)). Cela a confirmé que la tâche de pulvérisation a contribué à une augmentation de l'exposition à la lambda-

cyhalothrine avec des valeurs de concentrations urinaires qui ont dépassé, à certains moments, les valeurs de base observées dans la population générale, qui est principalement exposée par l'alimentation (Santé Canada, 2021 b). La tâche de pulvérisation a également été associée à des pics d'excrétion plus élevés de biomarqueur dans l'urine des travailleurs dans une étude sur un pyréthrianoïde apparenté, la cyperméthrine (Ratelle *et al.*, 2016) et dans une étude sur le captane (Berthet, Heredia-Ortiz, *et al.*, 2012) par rapport aux tâches de désherbage, de récolte et d'inspection.

Par ailleurs, après le pic d'excrétion du CFMP, une baisse rapide des concentrations de métabolite dans l'urine a été observée chez les applicateurs qui n'ont pas manipulé ou effectué de tâches dans le champ traité à la lambda-cyhalothrine pendant les jours suivant la pulvérisation. Ceci confirme des résultats antérieurs chez des volontaires, où une demi-vie d'élimination de 5 à 6 h a été rapportée après une exposition orale (Khemiri *et al.*, 2017).

#### **5.1.4 Lien entre l'excrétion accrue et les réponses aux questionnaires chez les applicateurs**

Comme ce fut observé dans Ratelle *et al.* (2016), pour plusieurs des applicateurs évalués, l'augmentation des concentrations de CFMP ou de 3-PBA/4-OH3BPA n'était pas toujours compatible avec la période de pulvérisation de lambda-cyhalothrine, mais plutôt avec les tâches effectuées ultérieurement. Ces tâches comprenaient l'inspection déclarée du champ traité à la lambda-cyhalothrine ou la pulvérisation d'autres pesticides dans le champ traité à la lambda-cyhalothrine après le délai de rentrée ou encore simplement la manipulation d'équipement pour appliquer des pesticides autres que la lambda-cyhalothrine dans un champ non traité à la lambda-cyhalothrine dans certains cas. Ferland *et al.* (2015) ont également montré que les tâches d'inspection et de cueillette du maïs contribuaient à augmenter les concentrations de métabolites de la perméthrine dans l'urine des travailleurs œuvrant dans des champs de maïs.

Plus spécifiquement, dans la présente étude, une augmentation des excrétions de métabolites dans l'urine a été observée pour plusieurs applicateurs à des moments autres que les heures suivant la pulvérisation de formulations contenant de la lambda-cyhalothrine. Les réponses aux questionnaires ont permis de relier cette augmentation à des tâches telles que la manipulation ou l'entretien de l'équipement utilisé pour la pulvérisation (tracteur ou pulvérisateur) ou un travail/l'inspection dans la zone traitée à la lambda-cyhalothrine. Pour deux travailleurs, l'augmentation de l'excrétion des métabolites dans l'urine était également liée à l'application d'un autre pesticide dans le champ traité à la lambda-cyhalothrine pendant la période de biosurveillance de trois jours ou dans un champ adjacent non traité à la lambda-cyhalothrine, mais utilisant le même équipement (tracteur, pulvérisateur). Ceci impliquait un contact avec un équipement utilisé pour l'application et contaminé par la lambda-cyhalothrine.

D'autre part, dans certains cas, une augmentation des niveaux de métabolites dans l'urine a été observée alors que l'applicateur n'a pas déclaré avoir effectué une tâche spécifique sur le terrain, ce qui est similaire à ce qui a été observé dans l'étude de Hardt et Angerer (2003). En particulier, le travailleur T106b n'a pas déclaré (par questionnaire) avoir effectué de tâche dans la zone traitée à la lambda-cyhalothrine après la période de pulvérisation, mais le profil d'excrétion des métabolites était cohérent avec une exposition quotidienne répétée à la lambda-cyhalothrine et à au moins un pyréthrianoïde autre que la lambda-cyhalothrine (figure 7B, C ; scénarios d'exposition E5 et E3 où des tâches étaient censées être effectuées dans le champ traité à la lambda-cyhalothrine). L'évaluation concomitante des niveaux de *trans*- et de *cis*-DCCA dans l'urine a montré des profils temporels évoluant en parallèle à ceux du 3-PBA et du 4-OH3BPA, ce qui a confirmé que l'excrétion d'acide phénoxybenzoïque était en partie liée à l'exposition à des pyréthrianoïdes autres que la lambda-cyhalothrine, comme la perméthrine ou la cyperméthrine.

En somme, chez les applicateurs, des pics d'exposition ont été observés à des temps souvent plus tardifs que les heures suivant la pulvérisation, donc compatibles avec des tâches autres que l'application du pesticide. En termes d'équipements de protection individuelle, il n'a pas été possible de relier le port d'un équipement particulier aux niveaux urinaires observés. Tous les travailleurs portaient un chandail ou une chemise à manches longues ou courtes et un pantalon long. Certains portaient des bottes en cuir ou caoutchouc et d'autres, des chaussures fermées. Seuls six applicateurs ont porté des gants (en caoutchouc) pendant le mélange et le chargement, ainsi que cinq des lunettes lors de la manipulation et de l'application du pesticide. Huit applicateurs ont porté un demi-masque avec filtres lors du mélange et du chargement de la lambda-cyhalothrine. Un applicateur a porté un casque complet avec filtres lors du mélange et du chargement du mélange de lambda-cyhalothrine et de captane.

## **5.2 Volet 2 – Étude de l'impact de la coexposition par rapport à d'autres facteurs sur la mesure de biomarqueurs chez des travailleurs**

### **5.2.1 Impact de la coexposition et d'autres facteurs sur les niveaux de 3-PBA et CFMP urinaires**

Dans le volet 2, une étude transversale de l'impact de la coexposition sur la mesure de biomarqueurs d'exposition au pyréthrianoïde lambda-cyhalothrine chez des travailleurs, par rapport à d'autres facteurs, a été réalisée. Tel que mentionné précédemment, cette étude est la première à évaluer l'impact de la coexposition pyréthrianoïde-fongicide (lambda-cyhalothrine-Captan) sur les biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs. Alors que le volet 1 de cette étude a ciblé les opérateurs pulvérisant les pesticides, le volet 2 s'est étendu à des travailleurs effectuant des tâches dans les champs traités, soit le désherbage et la cueillette. Par ailleurs, contrairement au volet 1, où la cinétique détaillée a été évaluée chez des applicateurs après pulvérisation de lambda-cyhalothrine seule ou

en combinaison avec le captane, le volet 2 visait un plus grand nombre de travailleurs, mais a reposé sur moins de mesures biologiques par travailleur. Les analyses statistiques multivariées ont montré que la coexposition à la lambda-cyhalothrine et au captane n'était pas un facteur qui contribuait significativement à la variabilité dans les niveaux de métabolites CFMP ou 3-PBA dans les urines, utilisés comme biomarqueurs d'exposition. Seule la tâche principale était systématiquement associée à des variations dans les niveaux urinaires de CFMP et de 3-PBA ; la tâche d'application de pesticide était associée à des niveaux plus élevés de métabolites dans les urines par rapport aux tâches de désherbage ou de cueillette. Ces résultats sont très similaires à ceux rapportés dans une étude précédente sur l'exposition à un autre pyréthrianoïde, la cyperméthrine, qui est métabolisée en 3-PBA, tout comme la lambda-cyhalothrine (Bouchard *et al.*, 2019 ; Ratelle *et al.*, 2016). Dans cette dernière étude, certaines caractéristiques personnelles ou professionnelles, évaluées individuellement, étaient associées à l'excrétion du métabolite 3-PBA après exposition à la cyperméthrine, mais seule la tâche professionnelle principale a été associée à l'excrétion de biomarqueurs d'exposition dans le modèle multivarié MIXM. Tout comme dans la présente étude, les applicateurs du pesticide cyperméthrine présentaient globalement des niveaux urinaires de 3-PBA plus élevés que les travailleurs effectuant des tâches telles que le désherbage, la récolte ou l'inspection des champs dans une zone traitée avec ce pesticide.

Dans une étude allemande, Hardt et Angerer (2003) ont aussi rapporté des niveaux plus élevés de métabolites de pyréthrianoïdes DCCA et 3-PBA dans l'urine d'opérateurs pulvérisant les pesticides par rapport à l'ensemble des travailleurs évalués (agriculteurs, travailleurs de serres ou exterminateurs dans les bâtiments). Dans une étude japonaise de suivi biologique de l'exposition aux pyréthrianoïdes chez des opérateurs pulvérisant des pesticides, les concentrations moyennes géométriques de 3-PBA dans l'urine des opérateurs évalués en hiver étaient significativement plus élevées que celles de travailleurs ne pulvérisant pas dans les deux jours précédant l'enquête (5,4 µg/g de créat. versus 0,9 µg/g de créat.) (Wang *et al.*, 2007). Cependant, une association significative entre les niveaux de 3-PBA urinaires et la pulvérisation de pyréthrianoïdes a été observée uniquement en hiver et pas en été.

Dans la présente étude, le temps après l'application de pesticide (lambda-cyhalothrine seule ou mélangée avec le captane) ainsi que la taille de la ferme ont également été associés aux niveaux urinaires de 3-PBA dans le modèle multivarié MIXM (mais le résultat ne sortait pas significatif pour le CFMP). Dans l'étude de Ratelle *et al.* (2016), la taille de l'exploitation, lorsque prise en compte individuellement dans le modèle MIXM, a montré une association avec l'excrétion urinaire de 3-PBA, mais cette association n'était pas significative dans le modèle multivarié (donc en combinaison avec d'autres facteurs).

Également dans la présente étude, lorsque pris individuellement dans le modèle MIXM, l'ethnie, l'âge et l'éducation étaient associés aux niveaux urinaires de 3-PBA, mais ces variables n'ont pas contribué significativement à l'ajustement du modèle multivarié final.

Par ailleurs, la consommation d'alcool et la prise d'ibuprofène ou d'acétaminophène ou encore d'autres médicaments ont contribué à l'ajustement du modèle multivarié (selon le critère AIC), mais n'ont pas montré d'association statistiquement significative avec les niveaux urinaires de 3-PBA ou de CFMP dans le modèle multivarié.

Dans une étude de suivi biologique de l'exposition réalisée par notre groupe dans la population générale de Montréal, l'utilisation de médicaments sous ordonnance ou en vente libre a été associée à une excrétion urinaire plus élevée de métabolites de pyréthriinoïdes, dont le 3-PBA (Fortin *et al.*, 2008). Par ailleurs, Barr *et al.* (2010) ont rapporté que l'excrétion urinaire de 3-PBA chez les individus de la population générale américaine était significativement associée à l'ethnie et à l'âge dans un modèle multivarié. Dans notre étude, la taille de l'échantillon était relativement petite et le groupe évalué était composé principalement de travailleurs latino-américains en bonne santé.

Lopez-Galvez *et al.* (2018) ont évalué l'exposition aux pesticides chez 20 fermiers migrants dans une étude à Sonora au Mexique et l'impact de différents facteurs, à partir de mesures de métabolites dans l'urine incluant le 3-PBA. L'âge des travailleurs agricoles, la langue, la formation sur les équipements de protection individuelle, le temps passé à la ferme et la saison étaient des déterminants importants de l'exposition. Dans une étude chez 50 travailleurs du textile de l'est de la Chine, Lu *et al.* (2013) ont aussi rapporté un effet de l'âge et de la tâche sur les niveaux biologiques de métabolites de pyréthriinoïdes (*trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA). De plus, dans une étude chez des fermiers et leurs familles, Trunnelle *et al.* (2014) ont rapporté une association positive entre de mauvaises conditions de logement et les niveaux de métabolites urinaires 3-PBA. Ils ont donc signalé que de mauvaises conditions de logement sont un facteur contribuant aux niveaux plus élevés de 3-PBA observés dans l'urine de ces familles de travailleurs agricoles.

Par ailleurs, dans la présente étude, les informations sur les habits portés étaient assez uniformes entre les travailleurs (pantalons longs (89 %) et chandail ou chemise à manches longues (86 %) et bottes (79 %) pour la majorité des travailleurs); le faible nombre de travailleurs ayant rapporté le port de demi-masque ou de casque avec filtres (neuf opérateurs pulvérisant les pesticides seulement) n'a pas permis d'évaluer spécifiquement l'impact de cet équipement de protection sur les niveaux biologiques de CFMP et de 3-PBA. Seulement 45 % des travailleurs portaient des gants, mais il n'y avait pas d'effet du port de gants sur les niveaux urinaires de CFMP et de 3-PBA. Le port de lunettes et de chapeau n'a pas non plus été associé de façon significative aux niveaux urinaires de CFMP et de 3-PBA. Par contre, dans une étude de biosurveillance récente où les métabolites 3-PBA et 4F-3PBA ont été mesurés dans l'urine de 45 fermiers du nord-ouest de la Catalogne, en Espagne (Bravo *et al.*, 2022), l'utilisation d'équipements de protection individuelle spécifiques chez les travailleurs agricoles, tels que l'utilisation de gants et de masques pendant le mélange, a été associée à des niveaux biologiques plus faibles, bien que les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Cependant, une association positive a été trouvée entre l'utilisation d'une casquette pendant le

mélange et pendant l'application. Les auteurs ont rapporté que ces casquettes étaient principalement utilisées pour la protection solaire, et lorsqu'elles n'étaient pas nettoyées après la manipulation des pesticides, elles pourraient représenter une source continue d'exposition par contact cutané. Dans cette même étude, les travailleurs agricoles utilisant des tracteurs avec cabine présentaient aussi des concentrations de métabolite d'un autre pesticide, le DEAMPY, statistiquement plus faibles que ceux utilisant un tracteur sans cabine. Dans la présente étude, la majorité des applicateurs ont utilisé un tracteur pour la pulvérisation des pesticides, avec cabine dans huit cas et sans cabine dans quatre cas ; seul un applicateur a utilisé un atomiseur à dos. Étant donné le peu de différence dans les conditions d'application dans notre étude, il n'a pas été possible d'associer le mode d'application aux niveaux biologiques.

De plus, dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre le port d'équipements de protection individuelle pour le groupe exposé à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane, à l'exception du port de gants et de lunettes, qui était davantage porté dans le groupe coexposé à la lambda-cyhalothrine et au captane. Les pratiques d'hygiène de travail dans chaque groupe d'exposition (lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane) étant donc relativement homogènes, la variabilité pouvant être associée aux EPI entre les groupes d'exposition est faible.

### **5.2.2 Comparaison des niveaux de 3-PBA et CFMP avec des valeurs de référence dans la population générale ou chez des volontaires exposés**

Le volet 2 de l'étude a également permis d'obtenir globalement une indication de l'ampleur de l'exposition des travailleurs de la culture de la fraise par rapport à la population générale. Afin d'évaluer l'ampleur de cette exposition de l'ensemble des travailleurs à l'étude, les concentrations de métabolites 3-PBA dans des urines (de 24 heures) chez les travailleurs de notre étude ont été comparées avec celles rapportées (dans des collectes urinaires ponctuelles) dans la population générale canadienne dans le cadre de l'ECMS cycle 6 (Santé Canada, 2021 b). Les 95<sup>e</sup> percentiles de la distribution des concentrations de 3-PBA dans l'urine des travailleurs de notre étude (3,02 µmol/mol créat. dans les collectes d'urine effectuées 0-24 h après la pulvérisation de LCT en combinaison avec le captane) ont atteint des valeurs similaires au 95<sup>e</sup> percentile (IC) de 3,1 (1,06-5,02) µmol/mol créat., rapporté dans l'ECMS (Santé Canada, 2021 b). L'échantillon de l'ECMS pouvait inclure des travailleurs exposés à des pesticides. Le CFMP n'a pas été mesuré dans les grandes études de biosurveillance, dont l'ECMS.

Les niveaux urinaires de 3-PBA dans la présente étude étaient comparables à ceux de Ratelle *et al.* (2016) où 34 profils d'excrétion de 3-PBA ont été observés chez des travailleurs de cultures maraîchères. Selon les profils, les valeurs médianes de 3-PBA urinaires pour un individu donné allaient de 0,073 à 1,28 µmol/mol créat. et les 95<sup>e</sup> centiles pouvaient atteindre 9,07 µmol/mol créat. Dans cette dernière étude, 16 profils

présentaient des concentrations moyennes géométriques de 3-PBA urinaires supérieures à celles rapportées dans l'ECMS à cette période (Santé Canada, 2013), et cinq profils présentaient des valeurs du 95<sup>e</sup> centile de 3-PBA supérieures à celles rapportées dans cette enquête. Les niveaux observés de 3-PBA étaient aussi comparables à ceux d'études allemandes et japonaises où des mesures urinaires ponctuelles (Panuwet *et al.*, 2008 ; Wang *et al.*, 2007) ou des collectes de 24 heures ont été effectuées (Hardt et Angerer, 2003). L'exposition et l'absorption des pesticides, et donc les niveaux biologiques observés, peuvent varier en fonction de plusieurs facteurs, dont les habitudes de travail, les équipements de protection, le climat (chaleur et humidité) (Havenith, 1999).

Les niveaux de 3-PBA et de CFMP observés dans l'urine des travailleurs peuvent aussi être comparés aux valeurs urinaires maximales obtenues chez huit volontaires pour lesquels les profils temporels du CFMP et du 3-PBA dans l'urine ont été déterminés sur une période de 84 heures suivant l'administration d'une dose orale aiguë de 0,002 5 mg lambda-cyhalothrine/kg pc, soit la valeur de la dose journalière acceptable DJA (ou ADI) de l'EFSA (2014), ou encore de 0,025 mg lambda-cyhalothrine/kg pc (Khemiri *et al.*, 2017). Dans l'étude de Khemiri *et al.* (2017), la concentration maximale de 3-PBA dans l'urine atteignait 10 µmol/mol créat. chez le volontaire exposé à la RfD et variaient de 60 à 211 µmol/mol de créat. chez les sept autres volontaires exposés à 0,025 mg/kg pc. Les valeurs correspondantes pour le CFMP étaient de 41 et 90-431 µmol/mol de créat. Dans la présente étude, les 95<sup>e</sup> centiles de la distribution des concentrations de 3-PBA et de CFMP dans l'urine pouvaient atteindre 2,8 et 3,0 µmol/mol créat, respectivement, soit des valeurs 3,6 et 14 fois inférieures aux niveaux urinaires observés chez le volontaire exposé à la RfD.

### **5.2.3 Limites et portée de l'étude de suivi biologique chez les travailleurs**

Les limites principales de l'étude terrain étaient la difficulté de faire des observations sur le terrain chez les applicateurs, qui ne donnaient pas de préavis du moment de la pulvérisation. Ce fut aussi difficile d'organiser systématiquement, avec les différentes fermes, des observations terrain toute la journée chez les autres travailleurs œuvrant dans les champs. De plus, malgré le fait qu'un seul travailleur ait rapporté un oubli de collecte d'urine et n'a pas été considéré dans les analyses, un oubli de miction ou une perte d'urine ne peut être totalement exclu pour l'ensemble des travailleurs retenus, considérant les contraintes reliées à la collecte de toutes les mictions complètes sur plusieurs jours. En outre, bien qu'il ait été confirmé que le captane et la lambda-cyhalothrine ont été pulvérisés en même temps par les applicateurs de notre étude et que les travailleurs sur le terrain sont entrés dans des zones précédemment traitées avec les deux composés, les métabolites du captane n'ont pas été spécifiquement mesurés dans l'urine des travailleurs étudiés pour confirmer l'exposition interne combinée aux pyrèthriinoïdes et au captane.

Par ailleurs, bien que le projet ait visé à établir l'impact de la coexposition à la lambda-cyhalothrine et au captane sur les niveaux de métabolites CFMP et 3-PBA, utilisés comme biomarqueurs d'exposition, d'autres facteurs pouvant influencer les niveaux biologiques ont été documentés par questionnaire (voir tableau 1). Ceci inclut des facteurs personnels (âge, sexe, ethnie, poids et taille pour le calcul de l'IMC) et socioéconomiques (évalué par la scolarité) documentés par un questionnaire d'inclusion au moment du recrutement, ainsi que des habitudes de vie (fumée de tabac, consommation d'alcool, prise de médicaments), des expositions domestiques (traitement personnel contre les poux ou traitement d'animaux domestiques contre les puces ou les tiques ; utilisation de pesticide à des fins résidentielles) et la consommation d'aliments pouvant contenir des résidus de pesticides (céréales, fruits, légumes essentiellement) documentés par un questionnaire autoadministré lors du suivi biologique.

Des facteurs professionnels (tâches, habits/EPI portés lors des activités) pouvant influencer les niveaux de CFMP et de 3-PBA lors de l'exposition ont aussi été documentés par questionnaire pour chacune des journées de suivi biologique. La portion sur les EPI a demandé une attention particulière, puisque les travailleurs ne portaient pas nécessairement les mêmes habits/EPI pour chacune des journées de suivi biologique ou pour l'ensemble de la période évaluée (ex : port d'un chapeau ou port de gants pour les travailleurs dans les champs ; port de masques et de gants pour les applicateurs).

Dans les analyses multivariées, les niveaux de CFMP et de 3-PBA entre le groupe exposé à la lambda-cyhalothrine seule et celui coexposé à la lambda-cyhalothrine et au captane ont été comparés tout en tenant compte d'autres facteurs pouvant influencer les niveaux urinaires. La contribution des facteurs personnels (âge, ethnie, IMC) et des habitudes de vie (consommation de tabac et d'alcool ou prise de médicaments), ainsi que des conditions d'exposition professionnelle (tâche, temps depuis l'application, taille de la ferme en termes de nombre d'employés) a donc été testée. Néanmoins, certains facteurs documentés par questionnaire étaient peu rapportés de sorte que leur impact sur les niveaux de biomarqueurs d'exposition n'a pas pu être testé (comme l'impact de la variable « sexe » puisque les agriculteurs étaient majoritairement des hommes, ou encore l'impact de traitements domestiques ou de l'utilisation de pesticide à des fins résidentielles puisque ce fut rapporté seulement dans un cas). Par ailleurs, bien que les questionnaires aient été traduits en espagnol et qu'un hispanophone, membre de notre équipe, était disponible pour aider et vérifier les réponses des participants, les questions sur la consommation d'aliments pouvant contenir des résidus de pesticides (consommation de céréales, fruits et légumes et nombre de portions) n'ont pas été répondues convenablement ou ont été peu répondues, de sorte qu'elles n'ont donc pas été considérées dans les analyses. Pour ce qui est des habits et EPI portés par les travailleurs, ces derniers n'ont pas été considérés dans les analyses multivariées puisque, tel que mentionné précédemment, d'une part, les informations sur les habits portés étaient assez uniformes entre les travailleurs (majoritairement des pantalons longs, chandails à manches longues et bottes), et d'autre part, le port d'ÉPI spécifiques (port de demi-

masque ou de casque avec filtres) était peu rapporté. De plus, les réponses sur le port de gants, de lunettes et d'un chapeau n'ont pas permis d'établir une association significative avec niveaux urinaires de CFMP et de 3-PBA.

Une autre limite reliée au suivi biologique de l'exposition concerne le fait qu'il implique la mesure du métabolite plus spécifique CFMP, mais également du métabolite commun à plusieurs pyréthrinoïdes, le 3-PBA. La mesure concomitante des métabolites spécifiques *trans*-DCCA et *cis*-DCCA a permis de confirmer, dans certains cas, que les travailleurs étaient aussi coexposés à la perméthrine ou cyperméthrine qui génère également du 3-PBA. Comme il a été relevé dans une étude précédente sur la cyperméthrine (Bouchard *et al.*, 2016), la mesure de métabolites spécifiques est importante pour confirmer la source d'exposition.

Malgré ces contraintes, cette étude a permis d'établir que la coexposition n'avait pas d'impact significatif sur les niveaux biologiques de métabolites de la lambda-cyhalothrine, tout en tenant compte d'autres facteurs comme la tâche, le temps depuis l'application, l'âge, l'ethnie, le niveau d'éducation, la médication, qui peuvent contribuer aux variabilités biologiques. Dans l'étude de Khemiri *et al.* (2017, 2018) chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voies orales et cutanées dans des conditions contrôlées, la variabilité dans les niveaux de CFMP et de 3-PBA dans l'urine était importante malgré des doses d'exposition identiques et l'absence de coexposition. Cela indique que des facteurs physiologiques, reliés à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, contribuent largement à la variabilité interindividuelle dans les niveaux biologiques des métabolites utilisés comme biomarqueurs d'exposition. Les résultats de la présente étude suggèrent ainsi qu'aux niveaux d'exposition aux pesticides observés chez les travailleurs ciblés, la coexposition ne contribue pas de façon significative à accroître cette variabilité dans les niveaux biologiques de CFMP et de 3-PBA. À ces niveaux d'exposition, la coexposition n'avait donc pas d'impact significatif sur la cinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites évalués, utilisés comme des biomarqueurs d'exposition.

Par ailleurs, alors que la mesure de 3-PBA n'est pas spécifique à la lambda-cyhalothrine, les analyses réalisées sur la base de ce métabolite permettent *a contrario* de supposer que les résultats sur l'impact de la coexposition à la lambda-cyhalothrine et au captane sont extrapolables et donc généralisables à d'autres pyréthrinoïdes. Considérant que les travailleurs à l'étude ont aussi été exposés à d'autres pesticides dans leur milieu de travail (ex. : application de Roundup rapportée dans certains cas ou d'autres fongicides), les résultats observés pointent indirectement vers une absence de l'impact de l'exposition à d'autres pesticides utilisés dans le milieu de travail sur les niveaux de biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes aux niveaux observés.

### 5.3 Volet 3 – Modélisation toxicocinétique pour l'évaluation de l'impact de la coexposition

#### 5.3.1 Impact de la coexposition et de la voie d'exposition sur la cinétique chez les travailleurs du volet 1

Afin d'évaluer l'impact de la coexposition sur les profils temporels de métabolites CFMP et 3-PBA, il a aussi été testé si le modèle, avec les paramètres établis à partir des données chez des volontaires exposés dans des conditions contrôlées (Khemiri *et al.* 2017, 2018), permettait de prédire les profils temporels des travailleurs, sans modifier les valeurs paramétriques. Les simulations ont montré que le modèle, avec ses valeurs paramétriques ajustées aux données chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine seule, donnait une bonne prédiction de l'ensemble des profils temporels des applicateurs, qu'ils aient été exposés à la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane. Ceci confirme l'analyse réalisée dans le volet 1 qui, simplement sur la base des profils temporels observés, a suggéré qu'il y avait absence d'impact de la coexposition sur les profils temporels des métabolites CFMP et 3-PBA aux niveaux observés chez les applicateurs.

La modélisation des profils temporels des métabolites de la lambda-cyhalothrine dans l'urine d'applicateurs a aussi confirmé les modélisations précédentes de la cinétique de biomarqueurs d'exposition chez des travailleurs exposés à d'autres pyréthriinoïdes, soit la perméthrine et la cyperméthrine, qui indiquait que les travailleurs étaient principalement exposés par voie orale par inadvertance plutôt que par voie cutanée (Bouchard *et al.*, 2016). En effet, un scénario d'exposition orale donnait les meilleures adéquations aux profils temporels des biomarqueurs d'exposition chez les applicateurs, contrairement à un scénario d'exposition cutanée où il était impossible d'obtenir une convergence entre les points de simulations et les données observées (vitesse d'absorption cutanée trop lente). De plus, par simple comparaison des quantités journalières observées, il faudrait une dose d'exposition cutanée démesurée (pouvant atteindre jusqu'à 400 fois l'AOEL) pour obtenir les niveaux de CFMP urinaires observés chez les applicateurs de la présente étude.

#### 5.3.2 Reconstruction des doses absorbées chez les travailleurs du volet et 1 et 2

Le modèle toxicocinétique a aussi été utilisé pour reproduire les profils temporels de CFMP dans l'urine des travailleurs des volets 1 et 2 et établir les doses absorbées correspondantes de lambda-cyhalothrine. Puisque le 3-PBA est commun à plusieurs pyréthriinoïdes, la reconstruction des doses journalières absorbées de lambda-cyhalothrine a été présentée en utilisant le métabolite CFMP plus spécifique. Les résultats ont montré que la plupart des travailleurs présentaient des valeurs de doses absorbées estimées qui étaient inférieures au AOEL de 0,000 63 mg/kg pc/jour (0,63 µg/kg pc/j) établi par l'EFSA (2014). Cependant, selon les estimations de doses journalières

reconstruites à l'aide du modèle durant la période de suivi biologique, certains applicateurs ont une probabilité de dépasser cette valeur AOEL.

Dans une étude antérieure chez des travailleurs de cultures maraîchères exposés à la cyperméthrine et à la perméthrine, mais potentiellement aussi à la lambda-cyhalothrine (Bouchard *et al.*, 2016 ; Ferland *et al.*, 2015 ; Ratelle *et al.*, 2016), un modèle toxicocinétique de la perméthrine a été utilisé pour simuler la cinétique des métabolites de la perméthrine et cyperméthrine ; les doses absorbées reconstruites pouvaient atteindre 2,4 µg/kg pc/jour, dépassant la valeur limite AOEL de la lambda-cyhalothrine.

De façon similaire à nos travaux sur le développement et l'utilisation d'un modèle toxicocinétique des pyréthrinoïdes pour reconstruire les doses absorbées chez les travailleurs (Bouchard *et al.*, 2019 ; Bouchard *et al.*, 2016 ; Côté et Bouchard, 2018), Quindroit *et al.* (2021) ont utilisé un modèle pharmacocinétique à base physiologique (PBPK) pour estimer les doses d'exposition aux pyréthrinoïdes dans la cohorte française de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) à partir des concentrations urinaires de cinq métabolites de pyréthrinoïdes couramment mesurés dans les études de biosurveillance. L'estimation a été basée sur l'exposition à des mélanges de quatre pyréthrinoïdes (deltaméthrine, perméthrine, cyperméthrine et cyfluthrine). L'approche de modélisation tient compte, d'une part, de l'exposition cumulée aux pyréthrinoïdes, car certains métabolites peuvent être partagés par plusieurs composés parents, et, d'autre part, de la variabilité interindividuelle dans le métabolisme humain. Le modèle global est donc la combinaison de sept modèles PBPK pour les composés parents (les isomères *cis* et *trans* de la perméthrine, de la cyperméthrine et de la cyfluthrine ainsi que la deltaméthrine) et cinq modèles à un compartiment pour les métabolites (Quindroit *et al.*, 2019). Les paramètres du modèle global ont été déterminés à partir des données animales et humaines *in vitro* et *in vivo*, ainsi que des prédictions *in silico* (par exemple, pour le coefficient de partage tissus : sang). Alors que dans la présente étude chez les travailleurs, la valeur de dose journalière reconstruite pouvait atteindre 1347 ng/kg pc/jour (1,35 µg/kg pc/jour), et que dans l'étude précédente chez des travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine, les niveaux atteignaient 2,4 µg/kg pc/jour (Bouchard *et al.*, 2016 ; Côté et Bouchard, 2018), dans la cohorte française ENNS, la médiane des doses journalières a été estimée à 8,1 ng/kg pc/jour pour la perméthrine, 17,7 ng/kg pc/jour pour la cyperméthrine, 20,4 ng/kg pc/jour pour la cyfluthrine et 34,3 ng/kg pc/jour pour la deltaméthrine. Ceci suggère que certains travailleurs de notre étude ont des pics d'exposition qui dépassent largement les valeurs de la population générale. L'approche de modélisation utilisée par ces derniers auteurs est similaire à celle rapportée dans le cadre d'une collaboration entre notre équipe et l'ANSES (Darney *et al.*, 2018) où un modèle PBPK pour la perméthrine avait été développé pour reconstruire les doses absorbées dans la cohorte ENNS. Ce modèle s'appuyait notamment sur nos données cinétiques sur les métabolites de la perméthrine chez des volontaires exposés par voie orale de façon contrôlée (Ratelle *et al.*, 2015b). Dans cette dernière étude, les apports alimentaires quotidiens ont été estimés à 0,4 µg/kg pc/jour (estimé intermédiaire)

avec un estimé inférieur de 0,008 6 µg/kg pc/jour et un estimé supérieur de 0,83 µg/kg/jour. Ces valeurs sont supérieures à celles prédites par le modèle de Quindroit *et al.* (2019).

### 5.3.3 Détermination de valeurs de référence biologiques et comparaison avec les niveaux urinaires de 3-PBA et de CFMP

De plus, le modèle toxicocinétique a été utilisé pour établir une valeur de référence biologique de 215 ng CFMP/kg pc/jour dans des collectes urinaires de 24 heures ou 14 µg CFMP/L d'urine correspondant à l'AOEL établi par l'EFSA de 0,000 63 mg/kg pc/j. Cette valeur de référence biologique représente un niveau biologique estimé en tenant compte de la variabilité dans les paramètres cinétiques de la lambda-cyhalothrine et ses biomarqueurs d'exposition. Les niveaux biologiques observés chez les travailleurs ont ainsi été comparés à cette valeur de référence biologique calculée par notre équipe, en dessous de laquelle le risque d'effets sur la santé devrait être négligeable. Alors que plusieurs travailleurs ont présenté des niveaux biologiques qui dépassaient les valeurs observées dans la population générale, 7 % des applicateurs ont une probabilité de dépassement de cette valeur de référence biologique et 1 % des autres travailleurs affectés au désherbage et à la cueillette.

Santé Canada a établi des « *Biomonitoring Equivalents* » (BE) (Aylward *et al.*, 2018 ; Hays *et al.*, 2008) pour plusieurs contaminants, dont les pyréthriinoïdes, sur la base de la mesure de 3-PBA urinaire, utilisée comme valeur de référence biologique à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé dans la population générale. Les BE reposent sur l'établissement d'un niveau de biomarqueur urinaire correspondant à une valeur limite d'exposition externe (DJA ou RfD). L'équation considère la fraction d'excrétion urinaire (ajustée sur la base de la masse du métabolite et du composé parent) ainsi que le volume urinaire moyen ajusté pour le poids corporel ; elle suppose aussi un état d'équilibre (c.-à-d. un équilibre entre l'absorption de la substance d'intérêt et la concentration interne de métabolite servant de valeur de référence biologique). Des valeurs de BE allant de 1,7 µg/L de 3-PBA pour la cyhalothrine et la deltaméthrine à 520 µg/L pour la perméthrine ont été dérivées. Dans la présente étude, les valeurs de concentrations moyennes géométriques de 3-PBA urinaires calculées en µg/L pour l'ensemble des travailleurs étaient de 0,51 µg/L, et la médiane ainsi que le 95<sup>e</sup> centile étaient de 0,48 et 6,9 µg/L. Sur la base du plus petit BE de 1,7 µg/L pour le 3-PBA, 15 % de l'ensemble des travailleurs ont présenté une concentration supérieure à cette valeur. Pour les applicateurs seulement, qui sont plus exposés que les autres groupes, la concentration moyenne géométrique était de 1,39 µg/L, la médiane de 1,09 µg/L et le 95<sup>e</sup> centile de 23,7 µg/L. Sur la base du plus petit BE de 1,7 µg/L pour le 3-PBA, 40 % des applicateurs ont présenté des niveaux supérieurs à cette valeur. Néanmoins, les profils temporels de 3-PBA ainsi que de *trans*- et *cis*-DCCA dans le volet 1 chez les applicateurs ont montré que certains travailleurs pouvaient être également exposés à d'autres pyréthriinoïdes qui génèrent du 3-PBA.

Récemment, dans le cadre du Consortium européen *Human Biomonitoring for Europe Initiative* (HBM4EU), qui rassemble des experts européens de premier plan en matière de biosurveillance humaine provenant de 24 États membres de l'Union européenne, ainsi que de la Norvège, de l'Islande, d'Israël et de la Suisse (<https://www.hbm4eu.eu/>), une méthodologie permettant de fixer des valeurs guides de biosurveillance humaine pour la population générale (HBM-GVGenPop) a aussi été proposée (Apel *et al.*, 2020 ; Apel *et al.*, 2023 ; Esteban López *et al.*, 2021) et mise en œuvre pour différentes substances prioritaires, dont plusieurs pyréthriinoïdes (Tarazona *et al.*, 2022). De façon similaire aux BE de Santé Canada, les HBM-GVGenPop sont des valeurs biologiques, principalement des niveaux urinaires de contaminants ou leurs métabolites, dérivées à partir de données toxicologiques et épidémiologiques qui peuvent servir à des fins de comparaisons avec des données de biosurveillance dans la population générale. Une telle valeur a été dérivée pour le métabolite CFMP (autrement appelé C<sub>IF</sub><sub>3</sub>CA) pour la lambda-cyhalothrine (Apel *et al.*, 2023 ; Esteban López *et al.*, 2021 ; Gilles *et al.*, 2021 ; Huber *et al.*, 2022 ; Tarazona *et al.*, 2022 ; Weise *et al.*, 2022). Cette HBM-GVGenPop représente un niveau urinaire servant d'estimation de l'exposition interne et correspondant à une valeur guide ou de référence toxicologique, soit la dose journalière admissible (DJA) dans le cas d'une exposition alimentaire aux pesticides. Puisque le 3-PBA est commun à plusieurs pyréthriinoïdes, le Consortium HBM4EU a plutôt établi ce qu'ils ont nommé un « screening value » pour ce biomarqueur d'exposition à une valeur de 4,8 µg/L chez l'adulte. Cependant, une HBM-GVGenPop de 14 µg/L chez les adultes a été établie pour le CFMP (C<sub>IF</sub><sub>3</sub>CA), sur la base de la DJA de 0,002 5 mg/kg pc et d'une récupération de 21 % du métabolite CFMP (C<sub>IF</sub><sub>3</sub>CA) dans l'urine dans notre étude chez des volontaires (Khemiri *et al.*, 2017). Cette valeur de référence biologique de 14 µg/L pour le CFMP est dans le même ordre de grandeur que celle dérivée par notre approche de modélisation (7,5 µg/L). Les valeurs de 95<sup>e</sup> centile de CFMP (C<sub>IF</sub><sub>3</sub>CA) les plus élevées rapportées pour les populations couvertes par les études harmonisées HBM4EU étaient de 1,05 µg/L de CFMP (C<sub>IF</sub><sub>3</sub>CA) pour les adultes dans une étude en Israël et de 1,28 µg/L pour les enfants dans une étude aux Pays-Bas, soit des valeurs inférieures à la HBM-GVGenPop du C<sub>IF</sub><sub>3</sub>CA établie par le Consortium HBM4EU (Berman *et al.*, 2017 ; Tarazona *et al.*, 2022). Dans la présente étude, les valeurs de concentrations moyennes géométriques de CFMP urinaires calculées en µg/L pour l'ensemble des travailleurs étaient de 1,17 µg/L, et la médiane ainsi que le 95<sup>e</sup> centile étaient de 0,97 et 12,5 µg/L. Alors que le 95<sup>e</sup> centile des concentrations de CFMP chez les travailleurs de la présente étude n'a pas dépassé la HBM-CVGenPop de 14 µg/L, certains travailleurs ont des niveaux de 3-PBA qui ont dépassé la « screening value » de 4,8 µg/L établie par le Consortium européen. Pour les applicateurs spécifiquement, la concentration médiane de CFMP était de 1,36 µg/L et le 95<sup>e</sup> centile de 19,1 µg/L ; 7 % des applicateurs ont eu une valeur de concentration de CFMP qui a dépassé la HBM-CVGenPop de 14 µg/L.

## CONCLUSION

### Les conclusions principales des trois volets de la recherche

En somme, l'ensemble des données de cette recherche a contribué à mieux évaluer l'exposition aux pesticides en milieu agricole, un secteur clé, en tenant compte de facteurs importants pouvant moduler les niveaux de biomarqueurs d'exposition comme la coexposition. L'étude cinétique chez des applicateurs, combinée à la modélisation toxicocinétique, a permis de décrire les profils temporels de biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes chez des travailleurs ciblés potentiellement les plus exposés, en présence et absence de coexposition, et de montrer que la coexposition n'avait pas d'impact significatif sur la cinétique des biomarqueurs aux niveaux observés dans la population à l'étude (volets 1 et 3). L'étude transversale chez les travailleurs a aussi fait ressortir que, dans les conditions d'exposition évaluées dans la présente recherche, la coexposition n'était un déterminant majeur de la variabilité interindividuelle dans les concentrations de biomarqueurs d'exposition (volet 2). L'étude a aussi confirmé des données précédentes qui suggéraient que les travailleurs, dont la tâche principale est l'application de pesticides, étaient plus exposés que les travailleurs affectés à des tâches de désherbage et de cueillette dans les champs. Certains applicateurs étaient aussi plus exposés que la population générale et avaient des niveaux qui avaient une probabilité de dépasser la valeur limite d'exposition AOEL prescrite par l'EFSA. Les autres travailleurs affectés au désherbage ou à la cueillette avaient peu de probabilité de dépasser cette valeur de référence.

Plus spécifiquement, dans le volet 1, les résultats obtenus chez 14 applicateurs et pour 25 épisodes d'exposition ont montré qu'il n'y avait pas de différences évidentes dans les profils temporels individuels des concentrations urinaires de métabolites (CFMP, 3-PBA, 4-OH3BPA) chez les opérateurs pendant la période de trois jours suivant la pulvérisation de la lambda-cyhalothrine seule ou en combinaison avec le captane. Pour la plupart des travailleurs et des scénarios d'exposition, le CFMP était le principal métabolite excrété. Cependant, les données ont révélé que l'évolution temporelle du CFMP dans l'urine de certains opérateurs ne suivait pas toujours celle du 3-PBA et du 4-OH3BPA, qui sont des métabolites communs à d'autres pyréthriinoïdes. Dans certains cas, les niveaux de 3-PBA et de 4-OH3BPA étaient également supérieurs à ceux du CFMP, ce qui suggère une coexposition à des pyréthriinoïdes autres que la lambda-cyhalothrine. Les résultats du volet 1 chez les applicateurs ont également montré qu'ils étaient plus exposés que la population générale canadienne. En effet, bien que le CFMP n'ait pas été mesuré dans le cadre des grandes études de biosurveillance canadiennes et américaines, soit l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) et le National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), les résultats montrent que tous les applicateurs présentaient, à certains moments, des valeurs de concentrations dépassant les valeurs signalées de la médiane et même du 90<sup>e</sup> centile pour le 3-PBA dans le cycle 6 de l'ECMS.

Dans le volet 2, les analyses multivariées ont montré que la coexposition n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur les niveaux urinaires de 3-PBA et CFMP observés. La variable « temps », représentant les mesures biologiques répétées et définie comme variable intrasujet, était un prédicteur significatif des niveaux biologiques observés de 3-PBA et de CFMP. Seule la tâche professionnelle principale était associée significativement aux niveaux urinaires de 3-PBA et de CFMP.

Comparativement à la tâche de désherbage ou de cueillette, la tâche d'application de pesticides était globalement associée à des concentrations urinaires de 3-PBA et de CFMP plus élevées.

Dans le volet 3, le modèle a simulé adéquatement les profils temporels de métabolites urinaires chez les travailleurs après coexposition sans avoir à modifier les paramètres du modèle par rapport à une exposition à la lambda-cyhalothrine seule, montrant l'absence d'impact significatif de la coexposition par rapport à la variabilité biologique. Les simulations Monte-Carlo réalisées à l'aide du modèle pour reconstruire les possibilités de doses journalières absorbées pour chaque travailleur ont montré que les applicateurs avec les concentrations urinaires les plus élevées ont une probabilité, à certains moments pendant la période de suivi biologique, de dépassement de la valeur de référence AOEL prescrite par l'EFSA. Néanmoins, selon les simulations, un très faible nombre (pourcentage) de travailleurs affectés au désherbage ou à la cueillette ont une probabilité de dépassement de l'AOEL dans les jours suivant un travail dans un champ traité. La modélisation a également permis d'établir une valeur de référence biologique de 116 ng CFMP/kg pc/jour ou 7,5 µg CFMP/L d'urine correspondant à la valeur de l'AOEL et pouvant servir de seuil d'intervention.

## **Les retombées plus globales de la recherche**

Les résultats appliqués à la lambda-cyhalothrine sont extrapolables aux autres pyréthri-noïdes puisque la modélisation a montré un comportement cinétique similaire de différents pyréthri-noïdes, incluant la perméthrine, cyperméthrine et lambda-cyhalothrine. Les résultats sont également directement extrapolables à d'autres coexpositions insecticides pyréthri-noïde-fongicide similaires, puisque la modélisation a montré, qu'aux niveaux observés dans la population de travailleurs à l'étude, la variabilité dans les paramètres cinétiques était telle que l'impact spécifique de la coexposition sur les concentrations de biomarqueurs n'était pas visible. Les niveaux les plus élevés d'exposition observés dans la présente étude (équivalents à 1347 ng de lambda-cyhalothrine absorbées/kg pc/jour) peuvent par ailleurs être considérés comme une valeur de référence endessous de laquelle l'impact de la coexposition entre la lambda-cyhalothrine et le captane n'était pas visible.

Le volet 2 de l'étude sur l'évaluation de l'exposition des travailleurs dans leurs conditions usuelles a aussi permis de confirmer que la tâche effectuée est un facteur qui contribue significativement aux variations dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition. Ce volet 2 combiné au volet 3 a montré que certains applicateurs étaient plus exposés que la population générale et avaient des niveaux qui avaient une probabilité de dépasser la valeur limite d'exposition AOEL prescrite par l'EFSA. Une attention particulière devrait être portée aux tâches effectuées par les opérateurs, non seulement durant la pulvérisation, mais lors d'activités subséquentes comme la manipulation ou le nettoyage de l'équipement utilisé pour la pulvérisation ou encore le travail ou l'inspection dans les champs après traitement. Néanmoins, les autres travailleurs affectés à des tâches comme le désherbage et la cueillette dans les champs avaient peu de probabilité de dépasser cette valeur limite d'exposition AOEL.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abass, K. et Pelkonen, O. (2013). The inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes by 18 pesticides: Comparison of the N-in-one and single substrate approaches. *Toxicology In Vitro*, 27(5), 1584-1588.  
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.05.003>
- Abass, K., Turpeinen, M. et Pelkonen, O. (2009). An evaluation of the cytochrome P450 inhibition potential of selected pesticides in human hepatic microsomes. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 44(6), 553-563.  
<https://doi.org/10.1080/03601230902997766>
- Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. (2004). Proposed Regulatory Decision Document PRDD2004-02. Lambda-Cyhalothrin. Santé Canada.  
[http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2011/sc-hc/H113-24-2010-43-eng.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/sc-hc/H113-24-2010-43-eng.pdf)
- Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. (2017). Proposed Reevaluation Decision PRVD2017-03. Lambda-Cyhalothrin. Santé Canada.  
[http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2011/sc-hc/H113-24-2010-43-eng.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/sc-hc/H113-24-2010-43-eng.pdf)
- Amoatey, P., Al-Mayahi, A., Omidvarborna, H., Baawain, M. S. et Sulaiman, H. (2020). Occupational exposure to pesticides and associated health effects among greenhouse farm workers. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(18), 22251-22270. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08754-9>
- Anadon, A., Martinez-Larranaga, M. R., Diaz, M. J. et Bringas, P. (1991). Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 110(1), 1-8.  
[https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\)90284-l](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90284-l)
- Anadon, A., Martinez, M., Martinez, M. A., Diaz, M. J. et Martinez-Larranaga, M. R. (2006). Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. *Toxicology Letters*, 165, 47-56.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2006.01.014>
- Aouey, B., Derbali, M., Chtourou, Y., Bouchard, M., Khabir, A. et Fetoui, H. (2017). Pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin and its metabolites induce liver injury through the activation of oxidative stress and proinflammatory gene expression in rats following acute and subchronic exposure. *Environmental Science and Pollution Research International*, 24(6), 5841-5856. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8323-4>
- Apel, P., Lamkarkach, F., Lange, R. S., F., David, M., Rousselle, C., Schoeters, G. et Kolossa-Gehring, M. (2023). Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for priority substances under the HBM4EU Initiative: New values derivation for deltamethrin and cyfluthrin and overall results. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 248, article 114097. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114097>
- Apel, P., Rousselle, C., Lange, R., Sissoko, F., Kolossa-Gehring, M. et Ougier, E. (2020). Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Strategy to derive human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for health risk assessment. *International Journal of Hygiene*
- IRSST** ■ Évaluation de l'impact de la coexposition sur les biomarqueurs d'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles

and Environmental Health, 230, article 113622.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113622>

Arcury, T. A., Laurienti, P. J., Talton, J. W., Chen, H., Howard, T. D., Barr, D. B., . . . Quandt, S. A. (2018). Pesticide urinary metabolites among latina farmworkers and non-farmworkers in North Carolina. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 60(1), e63-e71.  
<https://doi.org/10.1097%2FJOM.0000000000001189>

Aylward, L. L., Irwin, K., St-Amand, A., Nong, A. et Hays, S. M. (2018). Screening-level biomonitoring equivalents for tiered interpretation of urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) in a risk assessment context. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 92, 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.11.002>

Barr, D. B., Olsson, A. O., Wong, L. Y., Udunka, S., Baker, S. E., Whitehead, R. D., . . . Needham, L. L. (2010). Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Environmental Health Perspectives*, 118(6), 742-748.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.0901275>

Barrón Cuenca, J., Tirado, N., Barral, J., Ali, I., Levi, M., Stenius, U., . . . Dreij, K. (2019). Increased levels of genotoxic damage in a Bolivian agricultural population exposed to mixtures of pesticides. *Science of the Total Environment*, 695, article 133942.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133942>

Berman, T., Goldsmith, R., Levine, H. et Grotto, I. (2017). Human biomonitoring in Israel: Recent results and lessons learned. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(2 Pt A), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.008>

Berthet, A., Bouchard, M. et Danuser, B. (2012). Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in orally exposed volunteers. *Journal of Applied Toxicology*, 32(3), 194-201.  
<https://doi.org/10.1002/jat.1653>

Berthet, A., Bouchard, M., Valcke, M. et Heredia-Ortiz, R. (2012). Using a toxicokinetic modeling approach to determine biological reference values (BRVs) and to assess human exposure to pesticides. Dans M. Jokanović (édit.), *Impact of pesticides* (p. 105-142). AcademyPublish.

Berthet, A., Bouchard, M. et Vernez, D. (2012). Toxicokinetics of captan and folpet biomarkers in dermally exposed volunteers. *Journal of Applied Toxicology*, 32(3), 202-209.  
<https://doi.org/10.1002/jat.1659>

Berthet, A., Heredia-Ortiz, R., Vernez, D., Danuser, B. et Bouchard, M. (2012). A detailed urinary excretion time course study of captan and folpet biomarkers in workers for the estimation of dose, main route-of-entry and most appropriate sampling and analysis strategies. *The Annals of Occupational Hygiene*, 56(7), 815-828.  
<https://doi.org/10.1093/annhyg/mes011>

Bossou, Y. M., Côté, J., Mahrouche, L., Mantha, M., El Majidi, N., Furtos, A. et Bouchard, M. (2022). Excretion time courses of lambda-cyhalothrin metabolites in the urine of

- strawberry farmworkers and effect of coexposure with captan. *Archives of Toxicology*, 96(9), 2465-2486. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03310-5>
- Bossou, Y. M., Côté, J., Mantha, M., Haddad, S., Achard, S. et Bouchard, M. (2020). Impact of pesticide coexposure: An experimental study with binary mixtures of lambda-cyhalothrin (LCT) and captan and its impact on the toxicokinetics of LCT biomarkers of exposure. *Archives of Toxicology*, 94(9), 3045-3058. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02810-6>
- Bouchard, M., Carrier, G. et Brunet, R. C. (2008). Assessment of absorbed doses of carbaryl and associated health risks in a group of horticultural greenhouse workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 81(3), 355-370. <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0220-1>
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R. C., Bonvalot, Y. et Gosselin, N. H. (2005). Determination of biological reference values for chlorpyrifos metabolites in human urine using a toxicokinetic approach. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2(3), 155-168. <https://doi.org/10.1080/15459620590922407>
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R. C., Dumas, P. et Noisel, N. (2006). Biological monitoring of exposure to organophosphorus insecticides in a group of horticultural greenhouse workers. *The Annals of Occupational Hygiene*, 50(5), 505-515. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mel005>
- Bouchard, M., Côté, J. et Khemiri, R. (2019). La lambda-cyhalothrine comme insecticide en milieu agricole : étude de la toxicocinétique de biomarqueurs pour le suivi de l'exposition des travailleurs (Rapport no R-1043). IRSST. <https://www.irsst.qc.ca/en/publications-tools/publication/i/101029/n/lambda-cyhalothrine>
- Bouchard, M., Gosselin, N. H., Brunet, R. C., Samuel, O., Dumoulin, M. J. et Carrier, G. (2003). A toxicokinetic model of malathion and its metabolites as a tool to assess human exposure and risk through measurements of urinary biomarkers. *Toxicological Sciences*, 73(1), 182-194. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg061>
- Bouchard, M., Ratelle, M. et Côté, J. (2016). Développement et application d'une approche toxicocinétique pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs agricoles aux pyréthriinoïdes (Rapport no R-936). IRSST. <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-936.pdf>
- Bravo, N., Gari, M. et Grimalt, J. O. (2022). Occupational and residential exposures to organophosphate and pyrethroid pesticides in a rural setting. *Environmental Research*, 214(Pt 4), article 114186. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114186>
- Buchholz, B. A., Ahn, K. C., Huang, H., Gee, S. J., Stewart, B. J., Ognibene, T. J. et Hammock, B. D. (2021). Pharmacokinetics, metabolite measurement, and biomarker identification of dermal exposure to permethrin using accelerator mass spectrometry. *Toxicological Sciences*, 183(1), 49-59. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab082>

- Burns, C. J. et Juberg, D. R. (2021). Cancer and occupational exposure to pesticides: An umbrella review. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 94(5), 945-957. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01638-y>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. [https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/fourthreport\\_updatedtables\\_feb2015.pdf](https://www.cdc.gov/biomonitoring/pdf/fourthreport_updatedtables_feb2015.pdf)
- Chester, G., Sabapathy, N. N. et Woollen, B. H. (1992). Exposure and health assessment during application of lambda-cyhalothrin for malaria vector control in Pakistan. *Bulletin of the World Health Organization*, 70(5), 615-619. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2393370/>
- Coronado, G. D., Thompson, B., Strong, L., Griffith, W. C. et Islas, I. (2004). Agricultural task and exposure to organophosphate pesticides among farmworkers. *Environmental Health Perspectives*, 112(2), 142-147. <https://doi.org/10.1289/ehp.6412>
- Costa, C., Rapisarda, V., Catania, S., Di Nola, C., Ledda, C. et Fenga, C. (2013). Cytokine patterns in greenhouse workers occupationally exposed to alpha-cypermethrin: An observational study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 36(3), 796-800. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.07.004>
- Côté, J. et Bouchard, M. (2018). Dose reconstruction in workers exposed to two major pyrethroid pesticides and determination of biological reference values using a toxicokinetic model. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 28(6), 599-614. <https://doi.org/10.1038/s41370-017-0004-y>
- Couture, C., Fortin, M. C., Carrier, G., Dumas, P., Tremblay, C. et Bouchard, M. (2009). Assessment of exposure to pyrethroids and pyrethrins in a rural population of the Monteregie area, Quebec, Canada. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 6(6), 341-352. <https://doi.org/10.1080/15459620902850907>
- Curl, C. L., Meierotto, L., Castellano, R. L., Spivak, M. R. et Kannan, K. (2021). Measurement of urinary pesticide biomarkers among Latina farmworkers in southwestern Idaho. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 31(3), 538-548. <https://doi.org/10.1038/s41370-020-00285-2>
- Curl, C. L., Spivak, M., Phinney, R. et Montrose, L. (2020). Synthetic pesticides and health in vulnerable populations: Agricultural workers. *Current Environmental Health Reports*, 7(1), 13-29. <https://doi.org/10.1007/s40572-020-00266-5>
- Darney, K., Bodin, L., Bouchard, M., Côté, J., Volatier, J. L. et Desvignes, V. (2018). Aggregate exposure of the adult French population to pyrethroids. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 351, 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.007>
- De Graaf, L., Boulanger, M., Bureau, M., Bouvier, G., Meryet-Figuere, M., Tual, S., . . . Baldi, I. (2022). Occupational pesticide exposure, cancer and chronic neurological disorders: A systematic review of epidemiological studies in greenspace workers. *Environmental Research*, 203, article 111822. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111822>

- De Roos, A. J., Schinasi, L. H., Miligi, L., Cerhan, J. R., Bhatti, P., 'T Mannelje, A., . . . Cocco, P. (2021). Occupational insecticide exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled case-control study from the InterLymph Consortium. *International Journal of Cancer*, 149(10), 1768-1786. <https://doi.org/10.1002/ijc.33740>
- El Okda, E. S., Abdel-Hamid, M. A. et Hamdy, A. M. (2017). Immunological and genotoxic effects of occupational exposure to  $\alpha$ -cypermethrin pesticide. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 30(4), 603-615. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00810>
- Esteban López, M., Göen, T., Mol, H., Nübler, S., Haji-Abbas-Zarrabi, K., Koch, H. M., . . . Castaño, A. (2021). The European human biomonitoring platform: Design and implementation of a laboratory quality assurance/quality control (QA/QC) programme for selected priority chemicals. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 234, article 113740. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113740>
- European Food Safety Authority. (2006). Guidance for the setting and application of acceptable operator exposure levels (AOELs). European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General
- European Food Safety Authority. (2014). Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance lambda-cyhalothrin. *EFSA Journal*, 12(5), 170. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3677>
- Ferland, S., Côté, J., Ratelle, M., Thuot, R. et Bouchard, M. (2015). Detailed urinary excretion time courses of biomarkers of exposure to permethrin and estimated exposure in workers of a corn production farm in Quebec, Canada. *The Annals of Occupational Hygiene*, 59(9), 1152-1167. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev059>
- Food and Agriculture Organization. (2003). FAO evaluation report: Lambda-cyhalothrin. [https://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/JMPRE/valuation08/Lambda-cyhalotrhin.pdf](https://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPRE/valuation08/Lambda-cyhalotrhin.pdf)
- Fortin, M. C., Bouchard, M., Carrier, G. et Dumas, P. (2008). Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environmental Research*, 107(3), 343-350. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.03.002>
- Fu, J., Sadgrove, M., Marson, L. et Jay, M. (2016). Biotransformation capacity of carboxylesterase in skin and keratinocytes for the penta-ethyl ester prodrug of DTPA. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(8), 1313-1318. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.069377>
- Gilles, L., Govarts, E., Rambaud, L., Vogel, N., Castano, A., Esteban Lopez, M., . . . Schoeters, G. (2021). HBM4EU combines and harmonises human biomonitoring data across the EU, building on existing capacity: The HBM4EU Survey. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 237, article 113809. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113809>

- Godin, S. J., Devito, M. J., Hughes, M. F., Ross, D. G., Scollon, E. J., Starr, J. M., . . . Tornero-Velez, R. (2010). Physiologically based pharmacokinetic modeling of deltamethrin: Development of a rat and human diffusion-limited model. *Toxicological Sciences*, 115(2), 330-343. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq051>
- Gosselin, N. H., Bouchard, M., Brunet, R. C., Dumoulin, M. J. et Carrier, G. (2004). Toxicokinetic modeling of parathion and its metabolites in humans for the determination of biological reference values. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 15(1), 33-52. <https://doi.org/10.1080/15376520490446392>
- Gouvernement du Québec. (2011). Stratégie phytosanitaire 2011-2021. [https://www.agrireseau.net/agroenvironnement/documents/Strategie\\_phytosanitaire.pdf](https://www.agrireseau.net/agroenvironnement/documents/Strategie_phytosanitaire.pdf)
- Grover, R., Franklin, C., Muir, N., Cessna, A. et Riedel, D. (1986). Dermal exposure and urinary metabolite excretion in farmers repeatedly exposed to 2,4-D amine. *Toxicology Letters*, 33, 73-83. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(86\)90072-X](https://doi.org/10.1016/0378-4274(86)90072-X)
- Guengerich, F. P. (2008). Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 70-83. <https://doi.org/10.1021/tx700079z>
- Hardt, J. et Angerer, J. (2003). Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 76(7), 492-498. <https://doi.org/10.1007/s00420-003-0451-8>
- Havenith, G. (1999). Heat balance when wearing protective clothing. *The Annals of Occupational Hygiene*, 43(5), 289-296. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(99\)00051-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(99)00051-4)
- Hays, S. M., Aylward, L. L., Lakind, J. S., Bartels, M. J., Barton, H. A., Boogaard, P. J., . . . Yager J. W. (2008). Guidelines for the derivation of biomonitoring equivalents: Report from the biomonitoring equivalents expert workshop. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51(3), S4-S15. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.05.004>
- Hedges, L., Brown, S., Macleod, A. K., Moreau, M., Yoon, M., Creek, M. R., . . . Lake, B. G. (2020). Metabolism of bifenthrin,  $\beta$ -cyfluthrin,  $\lambda$ -cyhalothrin, cyphenothrin and esfenvalerate by rat and human cytochrome P450 and carboxylesterase enzymes. *Xenobiotica*, 50(12), 1434-1442. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1795745>
- Heredia-Ortiz, R., Berthet, A. et Bouchard, M. (2013). Toxicokinetic modeling of folpet fungicide and its ring-biomarkers of exposure in humans. *Journal of Applied Toxicology*, 33(7), 607-617. <https://doi.org/10.1002/jat.1782>
- Heredia-Ortiz, R. et Bouchard, M. (2012). Toxicokinetic modeling of captan fungicide and its tetrahydrophthalimide biomarker of exposure in humans. *Toxicology Letters*, 213(1), 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.09.023>
- Hirosawa, N., Ueyama, J., Kondo, T., Kamijima, M., Takagi, K., Fujinaka, S., . . . Wakusawa, S. (2011). Effect of DDVP on urinary excretion levels of pyrethroid metabolite 3-phenoxybenzoic acid in rats. *Toxicology Letters*, 203(1), 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.02.016>

- Huber, C., Nijssen, R., Mol, H., Philippe Antignac, J., Krauss, M., Brack, W., . . . Lommen, A. (2022). A large scale multi-laboratory suspect screening of pesticide metabolites in human biomonitoring: From tentative annotations to verified occurrences. *Environment International*, 168, article 107452. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107452>
- Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et Sécurité du Travail du Québec (Irsst). Prévention des risques chimiques et biologiques. <https://www.irsst.qc.ca/recherche-sst/priorites-recherche/prevention-risques-chimiques-biologiques>
- Ismail, A. A., Bonner, M. R., Hendy, O., Abdel Rasoul, G., Wang, K., Olson, J. R. et Rohlman, D. S. (2017). Comparison of neurological health outcomes between two adolescent cohorts exposed to pesticides in Egypt. *PLoS One*, 12(2), article e0172696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172696>
- Jones, K. (2020). Human biomonitoring in occupational health for exposure assessment. *Portuguese Journal of Public Health*, 38(1), 2-5. <https://doi.org/10.1159/000509480>
- Joo, H., Choi, K., Rose, R. L. et Hodgson, E. (2007). Inhibition of fipronil and nonane metabolism in human liver microsomes and human cytochrome P450 isoforms by chlorpyrifos. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 21(2), 76-80. <https://doi.org/10.1002/jbt.20161>
- Khemiri, R., Côté, J., Fetoui, H. et Bouchard, M. (2017). Documenting the kinetic time course of lambda-cyhalothrin metabolites in orally exposed volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Toxicology Letters*, 276, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.05.022>
- Khemiri, R., Côté, J., Fetoui, H. et Bouchard, M. (2018). Kinetic time courses of lambda-cyhalothrin metabolites after dermal application of Matador EC 120 in volunteers. *Toxicology Letters*, 296, 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.08.008>
- Klimowska, A., Amenda, K., Rodzaj, W., Wileńska, M., Jurewicz, J. et Wielgomas, B. (2020). Evaluation of 1-year urinary excretion of eight metabolites of synthetic pyrethroids, chlorpyrifos, and neonicotinoids. *Environment International*, 145, article 106119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106119>
- Kolukisaoglu, U., Wendler, C., Goerdes, D., Diener, A. et Thurow, K. (2010). Inhibitory effects of phthalimide derivatives on the activity of the hepatic cytochrome P450 monooxygenases CYP2C9 and CYP2C19. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(6), 876-886. <https://doi.org/10.3109/14756360903508448>
- Krieger, R. I. et Dinoff, T. M. (2000). Captan fungicide exposures of strawberry harvesters using THPI as a urinary biomarker. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 38(3), 398-403. <https://doi.org/10.1007/s002449910053>
- Lambda-cyhalothrin and an isomer gamma-cyhalothrin: Tolerances for residues, 40 C.F.R. § 180 (2004). EPA. <https://www.federalregister.gov/d/04-7979>

- Lee, G.-H., Choi, K.-C. (2020). Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 235, article 108789. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2020.108789>
- Lehmmler, H. J., Simonsen, D., Liu, B. et Bao, W. (2020). Environmental exposure to pyrethroid pesticides in a nationally representative sample of U.S. adults and children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2012. *Environmental Pollution*, 267, article 115489. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115489>
- Lopez-Galvez, N., Wagoner, R., Beamer, P., De Zapien, J. et Rosales, C. (2018). Migrant farmworkers' exposure to pesticides in Sonora, Mexico. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(12), article 2651. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122651>
- Lu, D., Wang, D., Feng, C., Jin, Y., Zhou, Z., Wu, C., . . . Wang, G. (2013). Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in textile workers, Eastern China. *Environment International*, 60, 137-144. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.08.004>
- Lucero, B. et Muñoz-Quezada, M. T. (2021). Neurobehavioral, neuromotor, and neurocognitive effects in agricultural workers and their children wxposed to pyrethroid pesticides: A review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, article 648171. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.648171>
- Martinez, M. A., Ares, I., Rodriguez, J. L., Martinez, M., Roura-Martinez, D., Castellano, V., . . . Anadon, A. (2018). Pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin induces hepatic cytochrome P450 enzymes, oxidative stress and apoptosis in rats. *Science of The Total Environment*, 631-632, 1371-1382. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.030>
- Mattila, T., Santonen, T., Andersen, H. R., Katsonouri, A., Szigeti, T., Uhl, M., . . . Tolonen, H. (2021). Scoping review: The association between asthma and environmental chemicals. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), article 1323. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031323>
- Maule, A. L., Scarpaci, M. M. et Proctor, S. P. (2019). Urinary concentrations of permethrin metabolites in US Army personnel in comparison with the US adult population, occupationally exposed cohorts, and other general populations. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(3), 355-363. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.02.005>
- Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec. (2020). Agir, pour une agriculture durable : plan 2020-2030. [https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/agriculture-pecheries-alimentation/publications-adm/dossier/plan\\_agriculture\\_durable/PL\\_agriculture\\_durable\\_MAPAQ.pdf?1661972140](https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/agriculture-pecheries-alimentation/publications-adm/dossier/plan_agriculture_durable/PL_agriculture_durable_MAPAQ.pdf?1661972140)
- Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec. (2021). Profil régional de l'industrie bioalimentaire au Québec. [https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/agriculture-pecheries-alimentation/agriculture/industrie-agricole/regions/FS\\_profilregionalbioalimentaire\\_complet\\_MAPAQ.pdf](https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/adm/min/agriculture-pecheries-alimentation/agriculture/industrie-agricole/regions/FS_profilregionalbioalimentaire_complet_MAPAQ.pdf)

- Mirfazaelian, A., Kim, K. B., Anand, S. S., Kim, H. J., Tornero-Velez, R., Bruckner, J. V. et Fisher, J. W. (2006). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for deltamethrin in the adult male Sprague-Dawley rat. *Toxicological Sciences*, 93(2), 432-442. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl056>
- Panuwet, P., Prapamontol, T., Chantara, S., Thavornyuthikarn, P., Montesano, M. A., . . . Barr, D. B. (2008). Concentrations of urinary pesticide metabolites in small-scale farmers in Chiang Mai Province, Thailand. *Science of the Total Environment*, 407(1), 655-668. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.08.044>
- Paolini, M., Barillari, J., Trespidi, S., Valgimigli, L., Pedulli, G. F. et Cantelli-Forti, G. (1999). Captan impairs CYP-catalyzed drug metabolism in the mouse. *Chemico-Biological Interactions*, 123(2), 149-170. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(99\)00134-9](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(99)00134-9)
- Quindroit, P., Beaudouin, R. et Brochot, C. (2019). Estimating the cumulative human exposures to pyrethroids by combined multi-route PBPK models: Application to the French population. *Toxicology Letters*, 312, 125-138. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.007>
- Quindroit, P., Crépet, A. et Brochot, C. (2021). Estimating human exposure to pyrethroids' mixtures from biomonitoring data using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Environmental Research*, 192, article 110281. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110281>
- Ratanachina, J., De Matteis, S., Cullinan, P. et Burney, P. (2020). Pesticide exposure and lung function: A systematic review and meta-analysis. *Occupational Medicine*, 70(1), 14-23. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqz161>
- Ratelle, M., Côté, J. et Bouchard, M. (2015a). Time profiles and toxicokinetic parameters of key biomarkers of exposure to cypermethrin in orally exposed volunteers compared with previously available kinetic data following permethrin exposure. *Journal of Applied Toxicology*, 35(12), 1586-1593. <https://doi.org/10.1002/jat.3124>
- Ratelle, M., Côté, J. et Bouchard, M. (2015b). Toxicokinetics of permethrin biomarkers of exposure in orally exposed volunteers. *Toxicology Letters*, 232(2), 369-375. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.12.003>
- Ratelle, M., Côté, J. et Bouchard, M. (2016). Time courses and variability of pyrethroid biomarkers of exposure in a group of agricultural workers in Quebec, Canada. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 89(5), 767-783. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1114-x>
- Ravula, A. R. et Yenugu, S. (2021). Pyrethroid based pesticides - chemical and biological aspects. *Critical Reviews in Toxicology*, 51(2), 117-140. <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1879007>
- Sage Pesticides. (2022a). Fongicides, bactéricides, nématicides et algicides homologués dans la fraise. Gouvernement du Canada et Gouvernement du Québec. [https://www.sagepesticides.qc.ca/Images/Documents/Fraise\\_fongicides\\_Ao%C3%BBt2022dc56ed49-e4f8-4be8-8434-e9d7f1e06c91.pdf](https://www.sagepesticides.qc.ca/Images/Documents/Fraise_fongicides_Ao%C3%BBt2022dc56ed49-e4f8-4be8-8434-e9d7f1e06c91.pdf)

- Sage Pesticides. (2022b). Insecticides, acaricides et phéromones homologués dans la fraise. Gouvernement du Canada et Gouvernement du Québec. [https://www.sagepesticides.qc.ca/Images/Documents/Fraise\\_insecticides\\_Ao%C3%BBt2022e8c0a089-a5a9-49c2-9736-5789ddac1527.pdf](https://www.sagepesticides.qc.ca/Images/Documents/Fraise_insecticides_Ao%C3%BBt2022e8c0a089-a5a9-49c2-9736-5789ddac1527.pdf)
- Sams, C. et Jones, K. (2011). Human volunteer studies investigating the potential for toxicokinetic interactions between the pesticides deltamethrin: Pirimicarb and chlorpyrifos-methyl following oral exposure at the acceptable daily intake. *Toxicology Letters*, 200(1-2), 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.10.012>
- Santé Canada. (2011). Guide alimentaire canadien. <http://www.montpak.ca/documents/files/print-eatwell-bienmang-fra.pdf>
- Santé Canada. (2013). Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. Santé Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/second-report-human-biomonitoring-environmental-chemicals-canada-health-canada-2013.html>
- Santé Canada. (2018). Re-evaluation decision RVD2018-12: Captan and its associated end-use products. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/decisions-updates/reevaluation-decision/2018/captan.html>
- Santé Canada. (2021a). Lambda-cyhalothrine et préparations commerciales connexes (Publication no RVD2021-04). Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada
- Santé Canada. (2021 b). Sixième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimiques de l'environnement au Canada. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sante-environnement-milieu-travail/rapports-publications/contaminants-environnementaux/sixieme-rapport-biosurveillance-humaine.html>
- Schettgen, T., Dewes, P. et Kraus, T. (2016). A method for the simultaneous quantification of eight metabolites of synthetic pyrethroids in urine of the general population using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(20), 5467-5478. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9645-2>
- Scollon, E. J., Starr, J. M., Godin, S. J., Devito, M. J. et Hughes, M. F. (2009). In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome p450 isoforms. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1), 221-228. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.022343>
- Shearer, J. J., Beane Freeman, L. E., Liu, D., Andreotti, G., Hamilton, J., Happel, J., . . . Hofmann, J. N. (2019). Longitudinal investigation of haematological alterations among permethrin-exposed pesticide applicators in the Biomarkers of Exposure and Effect in Agriculture Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 76(7), 467-470. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105559>

- Statistique Canada. (2022). Statistiques sur la main-d'œuvre agricole et agroalimentaire. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/220613/dq220613d-fra.htm>
- Syngenta. (2014). Approved pamphlet Matador 120EC 24984 2014-04-30. Syngenta
- Syngenta. (2022). Approved Matador 120 EC 24984 2022-04-26. [https://assets.syngenta.ca/pdf/ca/labels/MATADOR\\_120EC\\_24984\\_en\\_pamphlet.pdf](https://assets.syngenta.ca/pdf/ca/labels/MATADOR_120EC_24984_en_pamphlet.pdf)
- Tang, J., Cao, Y., Rose, R. L. et Hodgson, E. (2002). In vitro metabolism of carbaryl by human cytochrome P450 and its inhibition by chlorpyrifos. *Chemico-Biological Interactions*, 141(3), 229-241. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(02\)00074-1](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(02)00074-1)
- Tarazona, J. V., Cattaneo, I., Niemann, L., Pedraza-Diaz, S., González-Caballero, M. C., De Alba-Gonzalez, M., . . . Santonen, T. (2022). A tiered approach for assessing individual and combined risk of pyrethroids using human biomonitoring data. *Toxics*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/toxics10080451>
- Thatheyus, A. J. et Selvam, A. G. (2013). Synthetic pyrethroids: Toxicity and biodegradation. *Applied Ecology and Environmental Sciences*, 1(3), 33-36. <https://doi.org/10.12691/aees-1-3-2>
- Timchalk, C., Poet, T. S., Hinman, M. N., Busby, A. L. et Kousba, A. A. (2005). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction for a binary mixture of chlorpyrifos and diazinon in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 205(1), 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.09.004>
- Tornero-Velez, R., Davis, J., Scollon, E. J., Starr, J. M., Setzer, R. W., Goldsmith, M. R., . . . Hughes, M. F. (2012). A pharmacokinetic model of cis- and trans-permethrin disposition in rats and humans with aggregate exposure application. *Toxicological Sciences*, 130(1), 33-47. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs236>
- Trunnelle, K. J., Bennett, D. H., Ahn, K. C., Schenker, M. B., Tancredi, D. J., Gee, S. J., . . . Hammock, B. D. (2014). Concentrations of the urinary pyrethroid metabolite 3-phenoxybenzoic acid in farm worker families in the MICASA study. *Environmental Research*, 131, 153-159. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.003>
- United States Environmental Protection Agency. (2007). Lambda-cyhalothrin: Human health risk assessment for the proposed food/feed uses of the insecticide on cucurbit vegetables (Group 9), tuberous and corm vegetables (Subgroup 1C), grass forage, fodder, and hay (Group 17), barley, buckwheat, oat, rye, wild rice, and pistachios: Petition numbers 5F6994, 3E6593, and 6E7077. EPA. [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/cleared\\_reviews/csr\\_PC-128897\\_18-Jul-07\\_a.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-128897_18-Jul-07_a.pdf)
- United States Environmental Protection Agency. (2008). Reregistration eligibility decision (RED) for cypermethrin (Publication no EPA OPP-2005-0293). EPA. <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100BE6X.PDF?Dockey=P100BE6X.PDF>

United States Environmental Protection Agency. (2009). Reregistration eligibility decision (RED) for permethrin (Publication no EPA 738-R-06-017). EPA. [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/reg\\_actions/reregistration/red\\_PC-109701\\_11-May-09.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-109701_11-May-09.pdf)

United States Environmental Protection Agency. (2018). Chemicals evaluated for carcinogenic potential: Annual Cancer Report 2018. EPA. <https://apublica.org/wp-content/uploads/2020/05/chemicals-evaluated.pdf>

Wang, D., Kamijima, M., Imai, R., Suzuki, T., Kameda, Y., Asai, K., . . . Wakusawa, S. (2007). Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *Journal of Occupational Health*, 49(6), 509-514. <https://doi.org/10.1539/joh.49.509>

Wang, X., Martínez, M. A., Dai, M., Chen, D., Ares, I., Romero, A., . . . Yuan, Z. (2016). Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism: A review. *Environmental Research*, 149, 86-104. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.05.003>

Weise, P., Apel, P. et Kolossa-Gehring, M. (2022). Human Biomonitoring for Europe (HBM4EU)-first insights into the results of the initiative. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 65(9), 936-939. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03578-z>

Wielgomas, B. et Krechniak, J. (2007). Toxicokinetic interactions of alpha-cypermethrin and chlorpyrifos in rats. *Polish Journal of Environmental Studies*, 16(2), 267. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02546-y>

Willemin, M. E., Desmots, S., Le Grand, R., Lestremau, F., Zeman, F. A., Leclerc, E., . . . Brochot, C. (2016). PBPK modeling of the cis- and trans-permethrin isomers and their major urinary metabolites in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 294, 65-77. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.01.011>

World Health Organization. (2015). WHO specifications and evaluations for public health pesticides: Lambda-cyhalothrin. WHO. [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/vcp-documents/WHOVC-SP\\_Lambda-cyhalothrin\\_2015.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/vcp-documents/WHOVC-SP_Lambda-cyhalothrin_2015.pdf)

Yang, D., Wang, X., Chen, Y. T., Deng, R. et Yan, B. (2009). Pyrethroid insecticides: Isoform-dependent hydrolysis, induction of cytochrome P450 3A4 and evidence on the involvement of the pregnane X receptor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 237(1), 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.02.012>

Zepeda-Arce, R., Rojas-García, A. E., Benitez-Trinidad, A., Herrera-Moreno, J. F., Medina-Díaz, I. M., Barrón-Vivanco, B. S., . . . Bernal-Hernández, Y. Y. (2017). Oxidative stress and genetic damage among workers exposed primarily to organophosphate and pyrethroid pesticides. *Environmental Toxicology*, 32(6), 1754-1764. <https://doi.org/10.1002/tox.22398>

Zuur, A. F., Ieno, E. N., Walker, N. J., Saveliev, A. A. et Smith, G. M. (2009). *Mixed effects models and extensions in ecology with R*. Springer.

## ANNEXE A

### A.I Méthodologie de détermination des paramètres du modèle et de reconstruction des doses absorbées chez les travailleurs

#### A.I.I Résolution matricielle d'équations différentielles

Une résolution matricielle des équations différentielles a été réalisée à l'aide de systèmes linéaires à coefficients constants considérant l'absence de processus de saturation. Le système d'équation différentielle peut être représenté sous la forme :

$$\vec{X}'(t) = A\vec{X}(t) \quad (1)$$

où  $X'$  sont les dérivées par rapport au temps de  $X$  et  $A$  est la matrice des coefficients constants (les constantes de transfert entre les boîtes).

La solution de  $X'=AX$  peut être écrite sous la forme de :

$$\vec{X}(t) = a_1 e^{\lambda_1 t} \vec{V}_1 + a_2 e^{\lambda_2 t} \vec{V}_2 + \dots + a_n e^{\lambda_n t} \vec{V}_n \quad (2)$$

où  $V_n$  sont les vecteurs propres et  $\lambda_n$  sont les valeurs propres de la matrice  $A$ .  $a_n$  sont des constantes.

On trouve les valeurs de  $a_n$  en posant les conditions initiales. Pour  $t=0$ , on a que :

$$\vec{X}(0) = a_1 \vec{V}_1 + a_2 \vec{V}_2 + \dots + a_n \vec{V}_n. \quad (3)$$

Ce système peut également être résolu par une opération matricielle. En effet, en mettant le système sous forme d'une matrice, on obtient :

$$\vec{X}(0) = \vec{a}\vec{V} \quad (4)$$

La solution de ce système est :

$$\vec{V}^{-1}\vec{X}(0) = \vec{a} \quad (5)$$

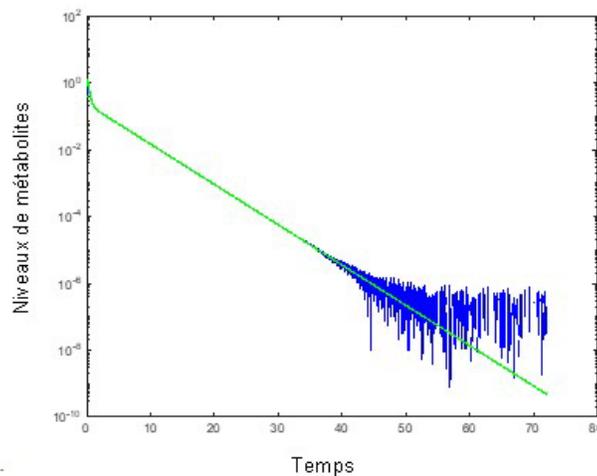
Ainsi, chaque compartiment peut être représenté par une équation différentielle dont les paramètres initialement inconnus sont obtenus par résolution matricielle. Le logiciel Matlab est un outil performant dans la gestion de matrices. Avec la matrice A initiale (constantes de transfert k de l'ensemble du système d'équations différentielles représentant le modèle compartimental) ainsi que le vecteur de condition initiale, les paramètres inconnus sont déterminés.

$$[V,D]=\text{eig}(A);$$

$$aV = V.\*(V\backslash y0.'.'); \quad (6)$$

$$\text{lambda} = \text{diag}(D);$$

Le temps de calcul pour obtenir les solutions du système d'équations différentielles est 40 à 50 fois plus rapide que la méthode numérique intégrée de Matlab ode45. En comparant les résultats graphiques entre les deux méthodes, on constate que la méthode de résolution matricielle ne sera pas affectée par des perturbations de calculs numériques aux faibles valeurs (figure 14).

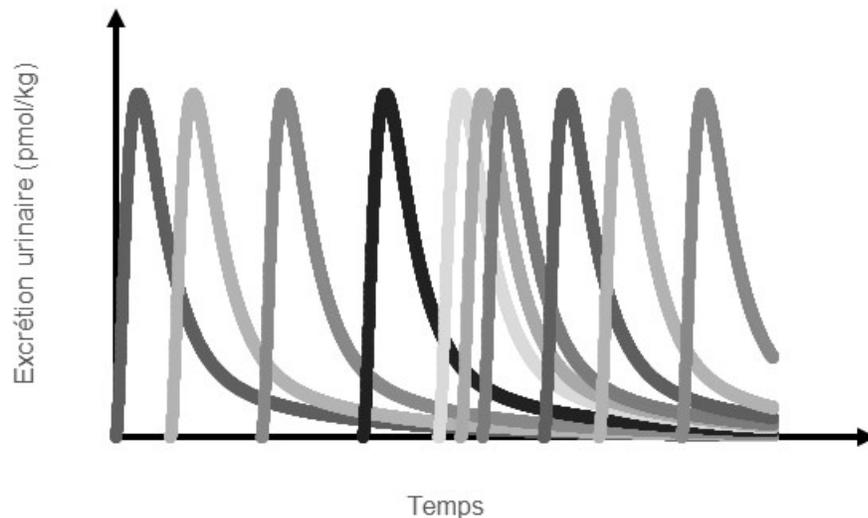


**Figure 14.** Illustration de la performance de la méthode utilisée de résolution matricielle des équations différentielles (en vert) par rapport à la résolution par la méthode ode45, montrant une perturbation dans le calcul numérique aux faibles valeurs (en bleu).

## A.I.II Exposition multiple

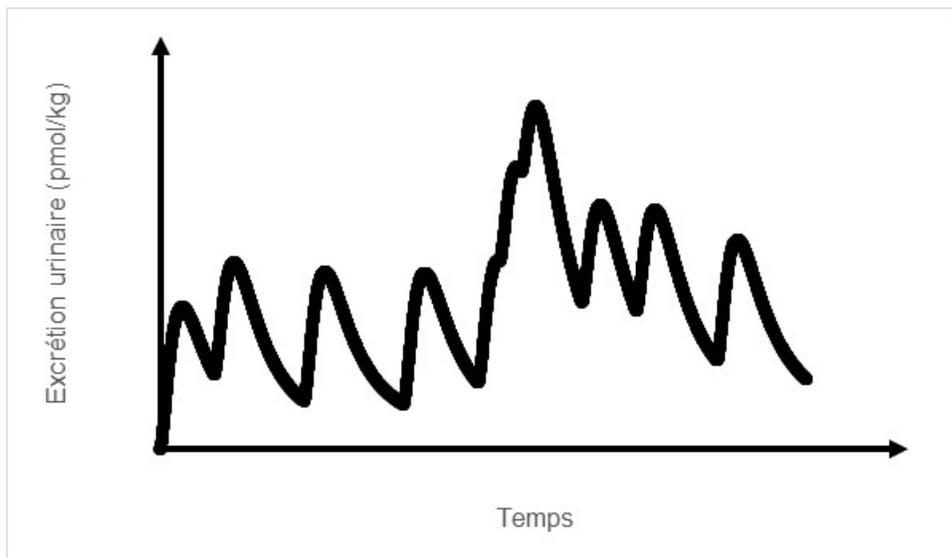
Les équations précédentes permettent de représenter une dose unique à partir du temps 0. Puisque les doses multiples correspondent simplement à plusieurs doses uniques distribuées dans le temps, la création d'une fonction dans le logiciel Matlab permet d'obtenir des profils cinétiques pour une exposition multiple par addition d'expositions uniques.

La résolution des équations différentielles permet d'obtenir, pour une dose initiale  $g_0$  et un vecteur de temps  $[t_0 \dots t_i]$  (où  $i$  représente la valeur maximale de temps voulu), un vecteur de sortie des quantités correspondantes  $[Y_0 \dots Y_i]$ . Pour simuler une exposition multiple, il faut d'abord créer les vecteurs représentant les doses d'expositions uniques aux différents moments dans le temps. Par exemple, la figure 15 illustre une simulation de l'excrétion urinaire de CFMP, considérant dix expositions successives indépendantes et une dose identique à chaque moment.



**Figure 15.** Simulation du profil d'excrétion urinaire du CFMP suite à dix expositions successives indépendantes de la même dose.

Il suffit ensuite d'additionner toutes les quantités excrétées à chaque moment dans le temps pour obtenir le profil de la figure 16.



**Figure 16. Simulation du profil d'excrétion urinaire du CFMP suite à dix expositions successives de la même dose en additionnant les quantités excrétées à chaque moment dans le temps.**

Il est possible de traduire cet exemple sous forme de matrice. Les lignes représentent les diverses expositions (donc dix lignes dans l'exemple précédent) et les colonnes sont les quantités de métabolites par unité de temps. Une matrice ressemblerait donc à l'équation suivante pour n expositions différentes :

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} & \dots & a_{1m} \\ 0 & a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} & \dots & a_{2(m-1)} \\ 0 & 0 & a_{31} & a_{32} & a_{33} & \dots & a_{3(m-2)} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & a_{n1} & \dots & a_{n(m-4)} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} D1 \\ D2 \\ D3 \\ \dots \\ Dn \end{bmatrix} \quad (7)$$

où  $a_{nm}$  sont les quantités de métabolites pour l'exposition  $n$  au temps  $m$ , et  $D$  correspond à la dose. Le profil du métabolite  $a_{nm}$  est associé à une dose unitaire.

Afin de représenter l'exposition multiple, il suffit d'additionner les quantités de métabolites pour chaque unité de temps  $m$ . Dans Matlab, il s'agit d'écrire la commande suivante pour effectuer cette opération pour la matrice  $A$  :

$$\text{Vecteur\_A}=\text{sum}(A) \quad (8)$$

où Vecteur\_A est le vecteur suivant :

$$\text{Vecteur}_A = \left[ \sum_{i=1}^n D_i a_{i1} \quad \sum_{i=1}^n D_i a_{i2} \quad \sum_{i=1}^n D_i a_{i3} \quad \sum_{i=1}^n D_i a_{i4} \quad \dots \quad \sum_{i=1}^n D_i a_{im} \right] \quad (9)$$

Dans le cas où l'on cible les quantités excrétées à des temps précis uniquement, par exemple, au temps de collectes urinaires, dans le but de faire une minimisation des moindres carrés entre les points de simulations et les temps de collectes réels, il est possible de le faire par une manipulation matricielle. Les commandes Matlab sont les suivantes :

$$\begin{aligned} AA &= \text{Vecteur\_temps\_collecte} - \text{Vecteur\_temps\_Doses}' ; \\ BB &= \text{round}(\max(AA, 1)) ; \\ CC &= \min(\max(AA, 0), 1) ; \\ \text{Vector}_A &= \text{sum}((\text{Vecteur\_cinetique\_dose\_unique}(BB) * CC) * \text{Vecteur\_Doses}') ; \end{aligned} \quad (10)$$

Dans l'exemple de la figure 16, un scénario d'expositions répétées par ingestion par inadvertance est représenté. La représentation fonctionnelle du modèle de la lambda-cyhalothrine intègre alors une fraction d'absorption orale pour représenter la portion de produit mère excrétée vers les fèces sans être absorbée dans l'organisme.

Dans le cas d'une exposition cutanée, il faut intégrer deux systèmes d'équations différentielles. Le premier est utilisé pour créer un vecteur de dose et le second pour simuler la cinétique à l'intérieur du corps. Le premier système représente la surface de la peau ainsi que la matrice cutanée. Il considère un vecteur de dose d'exposition pour une durée d'exposition équivalente au contact du produit avec la peau jusqu'au moment du lavage de la surface de la peau. Les équations associées à ce système sont :

$$\begin{aligned} D1 &= Dose \times e^{-kt} \\ D2 &= Dose(1 - e^{-kt}) \end{aligned} \quad (11)$$

où D1 est le compartiment représentant la surface de la peau, et D2 la matrice cutanée. La constante k représente le taux de transfert de la surface vers l'intérieur de peau. Ainsi, à chaque instant t, une quantité de produit entre dans les structures de la peau. Ce système permet donc d'obtenir le vecteur dose associé au vecteur de moment d'exposition à chaque instant t.

Pour connaître la cinétique du métabolite CFMP à la suite d'une exposition cutanée, il faut utiliser le vecteur de dose obtenu par le premier système d'équations différentielles et appliquer la stratégie d'une exposition multiple décrite plus haut dans le second système d'équations différentielles représentant la cinétique complète du produit dans le corps à partir de la matrice cutanée.

### A.I.III Détermination des paramètres du modèle

La détermination des constantes de transfert implique la recherche d'ensembles de valeurs paramétriques pertinentes permettant de simuler adéquatement les données observées de CFMP et de 3-PBA dans le sang et l'urine à différents moments dans le temps chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine (Khemiri *et al.*, 2017, 2018). Une nouvelle méthodologie de détermination des paramètres a été développée qui combine l'efficacité de la résolution matricielle des équations différentielles avec la puissance de la fonction Matlab « *lsqnonlin* ». Cette fonction permet l'ajustement aux données non linéaires par la méthode des moindres carrés. Néanmoins, cette fonction a dû être adaptée afin qu'elle puisse déterminer les paramètres du modèle.

La fonction Matlab « *lsqnonlin* » est conçue pour résoudre tout type d'équation. Elle se pose comme suit dans l'outil Matlab :

$$[\text{beta}, \text{Rsum}, \text{residual}] = \text{lsqnonlin}(\text{fun}, \text{x0}, \text{lb}, \text{ub}) \quad (12)$$

où *beta* est un vecteur des valeurs paramétriques recherchées, *Rsum* est la valeur de *R* de la minimisation des moindres carrés, *residual* est un vecteur des résidus de chaque point expérimental par rapport au point de simulation, *fun* est la fonction, *x0* est un vecteur des valeurs initiales, *lb* et *ub* sont des vecteurs des valeurs limites inférieures et supérieures, respectivement.

La fonction *fun* a la forme suivante :

$$Y_{\text{sim}} - Y_{\text{exp}} \quad (13)$$

où *Ysim* est un vecteur des valeurs simulées et *Yexp* est le vecteur des valeurs expérimentales. La fonction *fun* peut également prendre la forme :

$$(Y_{\text{sim}} - Y_{\text{exp}}) (\text{Weight})^{(1/2)} \quad (14)$$

où *Weight* est un vecteur de poids de chaque point expérimental déterminé.

Dans les deux cas, le vecteur *Ysim* est obtenu en appliquant une sous-fonction. Dans le premier cas, la fonction *fun* s'écrit dans Matlab sous la forme :

$$fun = @(params) (subfun(params, all\_know\_data) - Yexp). * (Weight).^ (1/2) \quad (15)$$

où *params* sont les paramètres recherchés, *subfun(params, all\_know\_data)* est la sous-fonction donnant les points simulés (*Ysim*) et *all\_know\_data* correspond à toutes données connues devant être transférées dans la sous-fonction. Les paramètres *params* peuvent être associés à tout type de paramètres recherchés. Dans le cas de la recherche des paramètres du modèle de la lambda-cyhalothrine, la sous-fonction mentionnée plus haut détermine toutes les constantes de transfert reliant les compartiments du modèle ainsi que la fraction d'absorption. Lorsque les constantes de transferts sont connues, il est possible de rechercher les doses absorbées, comme dans le cas des travailleurs.

La sous-fonction Matlab contenue dans la fonction *Isqnonlin* renvoie les données simulées aux temps correspondant aux moments de prélèvements sanguins et de collectes urinaires chez les volontaires. Les données simulées sont comparées aux données observées afin d'obtenir une valeur la plus faible possible du résultat obtenu de la minimisation de moindres carrés par la fonction *Isqnonlin*. Ces étapes sont répétées jusqu'à l'obtention de 1000 ensembles de valeurs paramétriques avec un R correspondant à une erreur maximale de 20 % pour chaque volontaire.

Plus précisément, la fonction *Isqnonlin* requiert respectivement un vecteur des valeurs initiales, un vecteur des valeurs limites inférieures et un vecteur des valeurs limites supérieures. Dans le cas de la recherche des constantes chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voie orale, une valeur de 1 minute de demi-vie et de 10 % de fraction d'absorption a été attribuée comme valeurs limites inférieures pour la voie orale. La valeur limite supérieure a été fixée 100 % de fraction d'absorption et à 20 000 minutes de demi-vie. Cette dernière est bien au-delà des valeurs représentant des processus physiologiques dans le modèle de la lambda-cyhalothrine. Le programme mathématique sélectionne aléatoirement des valeurs initiales entre les bornes inférieures et supérieures. Une seule restriction a été imposée dans la recherche des paramètres, soit que la vitesse  $k_{MU}$  de transfert des métabolites vers l'urine est plus rapide que la valeur de transfert vers les fèces  $k_{MF}$ . Selon la littérature, les quantités de métabolites excrétées dans les fèces sont moindres que celle retrouvées dans l'urine dans le cas des pyréthriinoïdes (Bossou et al., 2020).

Une routine informatique a ensuite été construite afin de déterminer des ensembles de valeurs paramétriques plausibles permettant un ajustement adéquat aux données observées sur les profils temporels de métabolites CFMP et 3-PBA dans le sang et l'urine

de chaque volontaire exposé par voie orale à la lambda-cyhalothrine dans des conditions contrôlées (Khemiri *et al.*, 2017). De manière séquentielle, la routine répète les étapes suivantes : i) détermine aléatoirement des valeurs initiales ; ii) s'assure que la valeur de  $k_{MU}$  est plus rapide que la valeur de  $k_{MF}$  ; iii) détermine le meilleur ensemble de valeurs paramétriques du modèle à l'aide de la fonction *Isqnonlin* ; iv) compare le résultat R de la minimisation des moindres carrés ; v) conserve ou rejette le résultat si la valeur de R est en dessous ou au-dessus de 20 % d'erreur, respectivement. La routine est répétée jusqu'à ce qu'il y ait eu 1000 résultats répondant aux critères.

Pour la détermination des paramètres chez les volontaires exposés par voie cutanée, la routine mathématique utilise sensiblement le même processus, sauf que les paramètres recherchés sont ceux modélisant le comportement de la lambda-cyhalothrine au niveau des structures de la peau, soit les constantes de transfert  $k_{DDin}$ ,  $k_{DinB}$ ,  $k_{DinMD}$ ,  $k_{MDM}$  et  $k_{DinM\_NO}$ . Les autres paramètres sont ceux déterminés et fixés préalablement à partir des données orales. La sous-fonction utilisée dans la fonction Matlab *Isqnonlin*, inclut le double système d'équations différentielles, tel que décrit plus haut, prenant en compte l'arrêt de l'absorption depuis la surface de la peau vers la matrice cutanée après le lavage de la peau.

#### **A.I.IV Reconstruction des doses absorbées chez les travailleurs et calcul de probabilités de dépassement de la valeur limite AOEL**

Une fois les paramètres du modèle établis à partir des profils temporels chez les volontaires exposés dans des conditions contrôlées, les doses absorbées chez les travailleurs ont été reconstruites à l'aide du modèle. Ces reconstructions ont été réalisées en utilisant les profils de CFMP dans l'urine des applicateurs ou les quantités journalières de CFMP excrétées dans l'urine des autres travailleurs.

La matrice comprend des vecteurs de temps de doses à des moments correspondant aux scénarios d'exposition potentielle à la lambda-cyhalothrine chez les travailleurs. Ces scénarios tiennent compte des différentes voies d'exposition (inhalation, cutanée, orale) et des différents temps d'expositions obtenus à partir des réponses aux questionnaires. Pour l'exposition orale, le scénario d'une exposition divisée de manière équivalente dans le temps a été considéré afin de représenter les moments d'exposition par inadvertance par comportement main-bouche ainsi que les moments d'une exposition lors de la consommation d'aliments contenant des résidus de pesticides. Par ailleurs, les doses reconstruites représentent donc une moyenne sur une heure de suivi.

La stratégie de reconstruction des doses absorbées consiste donc à utiliser les différents jeux d'ensembles de valeurs paramétriques du modèle, obtenus par ajustement aux données chez des volontaires exposés de façon contrôlée, afin de créer de nouveaux ensembles de valeurs paramétriques. Ceci permet d'obtenir une représentation plus large de la population. Des valeurs de constantes de transfert du modèle de la lambda-cyhalothrine sont générées de manière aléatoire en supposant que les paramètres ont

une distribution log-normale. Cette distribution aléatoire est possible dans Matlab avec un vecteur des moyennes et des écarts-types de chaque paramètre. Pour ce faire, on utilise la fonction *lognrnd* :

```
parametres_alea = lognrnd(mu,sigma);
```

 (16)

avec :

```
mu = mean(log(parametres));  
sigma = std(log(parametres));
```

 (17)

où *parametres* sont les constantes de transfert déterminées chez les volontaires.

Le vecteur *parametres\_alea* généré représente un ensemble de valeurs paramétriques et chaque valeur paramétrique est sélectionnée de manière aléatoire selon une distribution log-normale. À partir de ces paramètres, un vecteur représentant le profil temporel simulé des métabolites dans l'urine pour une dose unitaire est créé (par voie orale ou par voie cutanée). Ce vecteur ainsi que le vecteur des temps de doses (application de la méthode des doses multiples décrite plus haut) permettent de reconstruire les doses absorbées chez les travailleurs pour un jeu de données observées en utilisant la fonction Matlab *lsqnonlin*. Les paramètres recherchés par cette fonction sont donc les doses absorbées en lien avec les données observées chez les travailleurs.

En ayant, d'une part, une fonction permettant de créer des ensembles de valeurs paramétriques aléatoires et, d'autre part, une fonction qui renvoie des doses absorbées reconstruites pour un ensemble de valeurs paramétriques, il est possible de créer un Monte-Carlo. Pour chaque itération, un ensemble de valeurs paramétriques est alors sélectionné aléatoirement et une valeur de dose absorbée est reconstruite à partir de cet ensemble de valeurs paramétriques. Pour chaque travailleur, le Monte-Carlo est effectué jusqu'à l'obtention de 1000 reconstructions de doses absorbées possibles répondant à des critères de sélection ; au-delà de ce nombre d'itérations, la probabilité ne change plus. Deux critères ont été pris en considération : i) la valeur aléatoire de la constante de transfert  $k_{MU}$  devait être plus rapide que la constante de transfert  $k_{MF}$  ; ii) une limite a été imposée à la valeur du résultat R de la minimisation des moindres carrés. Le programme exclut tout résultat dépassant un R correspondant à un écart moyen maximal de 5 % entre les points observés et les points simulés correspondants.

En dernier lieu, la routine mathématique compare les résultats des doses journalières reconstruites (période de 24 heures) chez les travailleurs à la valeur de référence AOEL de 0,000 63 mg/kg pc/j (1400 pmol/kg pc/j). Selon les 1000 différents résultats de doses reconstruites pour un même travailleur et une même période de 24 heures, le pourcentage de résultats dépassant la AOEL est calculé pour représenter une probabilité de dépassement de la valeur AOEL pour l'ensemble des travailleurs.