

2016

Développement et application d'une approche pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs agricoles aux pyréthriinoïdes

Michèle Bouchard
Université de Montréal

Mylène Ratelle
Université de Montréal

Jonathan Côté
Université de Montréal

Suivez ce contenu et d'autres travaux à l'adresse suivante: <https://pharesst.irsst.qc.ca/rapports-scientifique>

Citation recommandée

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 n° R-936). IRSST.

Ce document vous est proposé en libre accès et gratuitement par PhareSST. Il a été accepté pour inclusion dans Rapports de recherche scientifique par un administrateur autorisé de PhareSST. Pour plus d'informations, veuillez contacter pharesst@irsst.qc.ca.

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-936



Développement et application d'une approche toxicocinétique pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs agricoles aux pyréthrinoïdes

Michèle Bouchard
Mylène Ratelle
Jonathan Côté



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.

NOS RECHERCHES *travaillent pour vous !*

Mission

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du 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

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. Abonnement : <https://abonnement.lacsst.com/prevention>

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
2016
ISBN : 978-2-89631-893-3 (PDF)
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
et de la valorisation de la recherche
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
Août 2016

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-936

Développement et application d'une approche toxicocinétique pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs agricoles aux pyréthriinoïdes

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.

Michèle Bouchard, Mylène Ratelle, Jonathan Côté
Université de Montréal

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



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

ÉVALUATION PAR DES PAIRS

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.

REMERCIEMENTS

Les auteurs de ce document tiennent à remercier vivement les membres du comité de suivi pour leur participation au recrutement des fermes et leurs commentaires judicieux tout au long du projet. Par ordre alphabétique des prénoms, le comité de suivi était constitué des membres suivants :

Diane Fortin, Union des producteurs agricoles du Québec (UPA)

Évelyne Cambron-Goulet, Direction de la santé publique (DSP) de la Montérégie
François R. Granger, Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail du Québec (CNESST)

Isabelle Couture, ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ)

Isabelle Gorse, ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques du Québec (MDDELCC)

Marie-France d'Amours, Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST)

Jean-Claude Guérin, Ferme JPL Guérin

Jean Scherer, Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail du Québec (CNESST) (remplacement de François R. Granger en début de projet)

Les auteurs souhaitent adresser un remerciement particulier aux techniciens de laboratoire, Ross Thuot et Marc Mantha, pour toutes les mises au point analytiques et les analyses effectuées dans le cadre de ce projet. Ce projet n'aurait par ailleurs pas eu lieu sans la participation des volontaires et des travailleurs, que les auteurs remercient chaleureusement.

SOMMAIRE

L'exposition aux pyréthriinoïdes est une préoccupation croissante en milieu de travail. Cette classe de pesticides est maintenant abondamment utilisée en agriculture dans toute une variété de cultures et tend à remplacer les insecticides organophosphorés. Bien qu'utilisés comme insecticides en raison de leur action neurotoxique, ils peuvent causer ces mêmes effets chez les humains. L'exposition à ces insecticides a aussi été reliée à des changements immunitaires et endocriniens. Les travailleurs peuvent être largement exposés aux pyréthriinoïdes lors d'épandage ou de travaux dans des zones traitées. Par contre, il n'est pas toujours évident de déterminer les doses réellement absorbées en milieu de travail étant donné les conditions d'exposition variées et potentiellement combinées notamment par les voies respiratoires et cutanées auxquelles les agriculteurs font face. La surveillance biologique par la mesure urinaire de métabolites est maintenant reconnue par la communauté scientifique comme une approche privilégiée pour évaluer l'exposition à ce type de produit. L'interprétation des données de surveillance biologique nécessite toutefois une bonne connaissance du devenir (comportement toxicocinétique) de la substance d'intérêt dans l'organisme humain afin de pouvoir faire le lien entre les niveaux de biomarqueurs chez les travailleurs et les doses réellement absorbées. Dans le cas des pyréthriinoïdes, les données cinétiques humaines et l'exposition réelle des travailleurs demeurent deux aspects encore très peu documentés. L'objectif général du présent projet était de raffiner, de valider et d'appliquer une approche toxicocinétique pour l'évaluation de l'exposition aux pyréthriinoïdes chez les travailleurs agricoles.

Ce projet s'est décliné en trois volets : 1) une étude cinétique contrôlée chez des volontaires exposés de façon aiguë à une faible dose (dose de référence orale) de deux des pyréthriinoïdes les plus utilisés, la perméthrine et la cyperméthrine; 2) le raffinement d'un modèle toxicocinétique pour ces pyréthriinoïdes, à l'aide des données de l'étude cinétique contrôlée, et visant à servir d'outil privilégié pour reconstituer les doses absorbées chez les travailleurs; 3) une étude de surveillance biologique chez des travailleurs agricoles (culture légumière) suivant un épisode d'exposition aux pyréthriinoïdes et reconstruction des doses absorbées à l'aide de la modélisation toxicocinétique et de mesures urinaires sériées.

L'étude chez des volontaires exposés de façon contrôlée aux pyréthriinoïdes a permis d'acquérir de nouveaux profils urinaires et sanguins pour combler des incertitudes dans un modèle toxicocinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine. La modélisation a confirmé que les paramètres cinétiques étaient similaires pour ces deux substances. Un modèle unique a donc pu être utilisé afin de prédire les profils temporels tant de la perméthrine que de la cyperméthrine et de leurs métabolites suivant différentes voies d'exposition uniques ou combinées (voies orale, cutanée ou respiratoire) et divers scénarios temporels d'exposition (uniques ou répétés, continus ou intermittents). Cette modélisation suggère également que le modèle pourrait être adapté pour simuler la cinétique d'autres pyréthriinoïdes et leurs métabolites et ainsi servir d'outil générique pour reconstruire les doses absorbées et prédire les voies principales d'exposition pour un ensemble de pyréthriinoïdes.

L'étude chez les travailleurs agricoles a par ailleurs permis de mieux caractériser les profils temporels urinaires typiques de biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine chez des agriculteurs en culture légumière au Québec, selon les tâches effectuées (épandage,

inspection, cueillette, désherbage), et évaluer la variabilité intra et intersujets. Elle a également conduit à cerner certains facteurs pouvant avoir un impact sur les niveaux biologiques observés et à documenter des stratégies d'échantillonnage appropriées pour la biosurveillance en routine. En particulier, la tâche professionnelle principale était un prédicteur des 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. Une attention particulière devrait donc être portée à ce premier groupe de travailleurs agricoles dans des études futures ou pour le suivi en routine. Néanmoins, les résultats obtenus montrent également qu'un travail dans une zone traitée (inspection, cueillette ou désherbage) peut accroître l'exposition aux pyréthrinoïdes, ce qui indique que les pratiques de travail ainsi que le port d'équipement de protection individuelle devraient être évalués de façon plus systématique pour l'ensemble des agriculteurs.

Les données biologiques recueillies dans le présent travail montrent aussi l'importance de mesurer plusieurs métabolites, en particulier le *trans*-DCCA et le 3-PBA, et d'effectuer des collectes sériées pour bien établir le niveau d'exposition professionnelle, les voies d'exposition principales ainsi que les doses absorbées correspondantes chez des individus ciblés. Basée sur les profils temporels de DCCA et de 3-PBA observés chez les volontaires et les travailleurs les plus exposés, l'alternative pour le suivi biologique en routine au sein d'un groupe ou pour la comparaison des niveaux entre groupes d'exposition homogènes, serait d'effectuer une collecte urinaire préexposition (après une période d'au moins 48 h sans exposition au pesticide) ainsi qu'une collecte en fin de quart de travail après le début d'un épisode d'exposition suivie d'une collecte de la première urine du matin suivant. Cela permettrait, en premier lieu, d'obtenir des niveaux de base d'exposition puis, en second lieu, de cibler les niveaux d'excrétions maximales postexposition, étant donné que les profils observés chez les volontaires présentaient un pic quelques heures après l'exposition et que ceux des travailleurs les plus exposés montraient une excrétion maximale atteinte 18 à 32 h suivant le début d'une période d'application ou de travail dans une zone traitée.

La modélisation toxicocinétique effectuée dans ce travail s'est aussi avérée utile pour inférer sur les voies d'exposition principales chez les travailleurs et établir les doses absorbées correspondantes à partir d'ajustements aux profils urinaires observés chez les travailleurs. Elle a en particulier montré que l'exposition orale aux pyréthrinoïdes par inadvertance et associée au travail devrait faire l'objet d'une évaluation plus détaillée, ce qui est directement relié aux pratiques et à l'hygiène de travail. La modélisation a de plus été utilisée pour dériver des valeurs de référence biologiques à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé. Bien que plusieurs travailleurs aient présenté des niveaux biologiques supérieurs aux concentrations observées dans la population générale canadienne, ces valeurs étaient toutes en dessous de ces seuils à ne pas dépasser pour limiter les risques d'effets sur la santé. Il en était de même lorsque les doses absorbées reconstruites à l'aide du modèle ont été comparées à des doses de référence absorbées à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé (soit la dose absorbée correspondant à la dose de référence [RfD]) établie par l'US Environmental Protection Agency ou la « Acceptable Operator Exposure Level » [AOEL]) établie par la Commission européenne).

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	I
SOMMAIRE.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	XII
1. INTRODUCTION.....	1
1.1 Problématique de santé et de sécurité du travail.....	1
2. ÉTAT DES CONNAISSANCES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	5
2.1 Pyréthrinoïdes les plus utilisés.....	5
2.2 Surveillance biologique de l'exposition des travailleurs	6
2.3 Variations dans les niveaux de biomarqueurs au cours d'une période de travail	7
2.4 Importance de la toxicocinétique dans l'interprétation des données de surveillance biologique	7
2.5 La modélisation toxicocinétique.....	8
2.6 Données disponibles pour comprendre la cinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine chez l'humain.....	9
2.7 Données disponibles sur l'exposition réelle des travailleurs	9
2.8 Objectifs de recherche.....	11
3. MÉTHODOLOGIE	13
3.1 Étude cinétique contrôlée.....	13
3.1.1 Conception de l'étude clinique	13
3.1.2 Participants à l'étude clinique.....	14
3.1.3 Dosage et échantillonnage	14

3.1.4	Traitement des échantillons et analyses	15
3.1.5	Détermination des paramètres toxicocinétiques	18
3.1.6	Considérations éthiques	19
3.2	Modélisation toxicocinétique.....	19
3.2.1	Représentation fonctionnelle du modèle.....	20
3.2.2	Détermination des paramètres du modèle.....	23
3.3	Étude terrain chez des travailleurs	24
3.3.1	Conception de l'étude	24
3.3.2	Participation des travailleurs.....	25
3.3.3	Considérations éthiques	25
3.3.4	Traitement et analyse des échantillons urinaires	26
3.3.5	Questionnaire	28
3.3.6	Analyse des données	30
4.	RÉSULTATS.....	33
4.1	Étude cinétique contrôlée chez des volontaires	33
4.1.1	Profils temporels des biomarqueurs dans le plasma à la suite d'une exposition à la cyperméthrine	33
4.1.2	Profils temporels des biomarqueurs dans le plasma à la suite d'une exposition à la perméthrine	34
4.1.3	Paramètres toxicocinétiques établis à partir des profils plasmatiques.....	34
4.1.4	Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine à la suite d'une exposition à la cyperméthrine	37
4.1.5	Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine à la suite d'une exposition à la perméthrine	37
4.1.6	Comparaison entre l'excrétion urinaire de cyperméthrine et de perméthrine.....	39
4.2	Modélisation toxicocinétique et valeurs paramétriques établies à partir des données cinétiques chez les volontaires.....	42
4.3	Étude cinétique chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine	45
4.3.1	Caractéristiques des participants.....	45
4.3.2	Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine des travailleurs	49
4.3.3	Déterminants des niveaux biologiques, variance intrasujet et intersujets des biomarqueurs d'exposition.....	55
4.3.4	Excrétion urinaire journalière de 3-PBA et comparaison avec des valeurs de référence biologiques	57
4.3.5	Simulations Monte-Carlo de l'impact d'un échantillonnage aléatoire avec une mesure unique sur la distribution des niveaux de biomarqueurs au sein d'un groupe de travailleurs.....	58
4.4	Étude cinétique complémentaire chez des travailleurs agricoles de la culture de maïs sucré exposés à la perméthrine	60
4.4.1	Caractéristiques des participants.....	60
4.4.2	Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine des travailleurs	62

4.4.3	Excrétion urinaire journalière de trans-DCCA et de 3-PBA, et comparaison avec des valeurs de référence biologiques.....	68
4.5	Simulation du profil temporel des travailleurs à l'aide de la modélisation, prédiction des voies principales d'exposition et reconstruction des doses absorbées	69
5.	DISCUSSION.....	75
5.1	Cinétique des biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine chez les volontaires exposés de façon contrôlée	75
5.2	Modélisation de la cinétique chez les volontaires.....	77
5.3	Cinétique des biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs exposés à la cyperméthrine	78
5.3.1	Profils temporels du trans-DCCA, du cis-DCCA et du 3-PBA dans l'urine	78
5.3.2	Variabilité intra-individuelle dans les mesures urinaires répétées.....	79
5.3.3	Comparaison des niveaux de biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs avec des valeurs de référence biologiques	80
5.3.4	Déterminants des niveaux de biomarqueurs d'exposition au sein du groupe de travailleurs.....	81
5.3.5	Simulations Monte-Carlo de l'impact d'un échantillonnage aléatoire avec une mesure unique sur la distribution des niveaux de biomarqueurs au sein d'un groupe de travailleurs.....	81
5.4	Cinétique des biomarqueurs d'exposition chez un sous-groupe de travailleurs exposés à la perméthrine en culture de maïs sucré.....	82
5.4.1	Profils et variabilité temporels du trans-DCCA, du cis-DCCA et du 3-PBA dans l'urine.....	82
5.4.2	Comparaison des niveaux de biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs avec des valeurs de référence biologiques	83
5.5	Prédiction des voies principales d'exposition chez les travailleurs les plus exposés et reconstruction des doses absorbées à l'aide du modèle	83
6.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	85
6.1	Retombées globales de la recherche	85
6.2	Recommandations pour la biosurveillance des travailleurs en routine et perspectives de recherche	85
6.2.1	Stratégies de surveillance biologique aux niveaux individuel et populationnel	85
6.2.2	Expositions les plus significatives et facteurs influençant les niveaux biologiques.	86
6.2.3	Valeurs de référence biologiques.....	87
6.2.4	Modélisation toxicocinétique, voies d'exposition principales et reconstruction de doses absorbées.....	87
6.2.5	Autre pyréthrinoïde d'intérêt en culture maraîchère.....	88
ANNEXE A – ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES DU MODÈLE TOXICOCINÉTIQUE		97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Sommaire des différentes concentrations d'insecticides pyréthriinoïdes utilisés au Québec et des conditions d'utilisation en champs.....	4
Tableau 2. Métabolites urinaires des pyréthriinoïdes	6
Tableau 3. Études publiées de surveillance biologique de l'exposition aux pyréthriinoïdes chez des travailleurs ou des membres de leur famille.....	10
Tableau 4. Description des symboles utilisés pour la représentation conceptuelle et fonctionnelle du modèle cinétique de la perméthrine, de la cyperméthrine et de leurs métabolites commun.....	22
Tableau 5. Variables documentées par questionnaire chez les travailleurs	29
Tableau 6. Paramètres toxicocinétiques calculés à partir des profils temporels plasmatiques de <i>trans</i>-DCCA, <i>cis</i>-DCCA et 3-PBA chez des volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (<i>trans/cis</i>: 58:42) ou de perméthrine (<i>trans/cis</i>: 60/40)	36
Tableau 7. Comparaison des paramètres toxicocinétiques établis à partir des profils plasmatiques et des taux d'excrétion urinaire de <i>trans</i>-DCCA, <i>cis</i>-DCCA et 3-PBA chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (<i>trans/cis</i>: 58:42) ou de perméthrine (<i>trans/cis</i>: 60/40).....	39
Tableau 8. Comparaison des profils d'excrétion urinaire du <i>cis</i>-DCCA, <i>trans</i>-DCCA et 3-PBA ($\mu\text{mol/mol creat.}$) chez des volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (<i>trans/cis</i>: 58:42) ou de perméthrine (<i>trans/cis</i>: 60:40) (n=6 par groupe)	40
Tableau 9. Comparaison des paramètres toxicocinétiques établis à partir des profils de l'excrétion urinaire cumulative de <i>trans</i>-DCCA, <i>cis</i>-DCCA et 3-PBA chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (<i>trans/cis</i>: 58:42) et de perméthrine (<i>trans/cis</i>: 60:40)	42
Tableau 10. Détermination des valeurs paramétriques (intervalle des valeurs possibles) de la constante de transfert des métabolites du sang vers l'urine (k_{MU}), établies à partir des données obtenues chez les volontaires exposés à la cyperméthrine.	43
Tableau 11. Détermination des valeurs paramétriques (intervalle des valeurs possibles) de la constante de transfert des métabolites du sang vers l'urine (k_{MU}), établies à partir des données obtenues chez les volontaires exposés à la perméthrine.....	43
Tableau 12. Valeurs des constantes du modèle, déterminées à partir des données expérimentales sur les profils urinaires des métabolites chez les volontaires exposés par voie orale à la cyperméthrine	44
Tableau 13. Valeurs des constantes du modèle, déterminées à partir des données expérimentales sur les profils urinaires des métabolites chez les volontaires exposés par voie orale à la perméthrine.....	44

Tableau 14. Détermination de la constante d'absorption cutanée à partir des données expérimentales de Woollen et coll. (1992) sur les profils urinaires des métabolites chez des volontaires exposés par voie cutanée à la cyperméthrine	45
Tableau 15. Caractéristiques des travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine.....	47
Tableau 16. Conditions et pratiques de travail durant les 3 jours de collectes urinaires sériées chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine.	48
Tableau 17. Distribution des concentrations de 3-PBA et <i>trans</i>-DCCA urinaires (µmol/mol créat.) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine.....	50
Tableau 18. Distribution des taux d'excrétion urinaires de 3-PBA et <i>trans</i>-DCCA (pmol/h/kg pc) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine.	52
Tableau 19. Prédicteurs des niveaux de 3-PBA dans l'urine des travailleurs de la culture maraîchère en utilisant le modèle linéaire à effets mixtes (MIXM).	56
Tableau 20. Excrétion urinaire journalière de 3-PBA chez des travailleurs exposés à la cyperméthrine et comparaison avec des valeurs de référence biologiques (VRB).	57
Tableau 21. Prédiction Monte-Carlo de l'impact d'un échantillonnage aléatoire avec mesure unique sur la tendance centrale et la variation dans les niveaux urinaires de 3-PBA.....	59
Tableau 22. Caractéristiques individuelles des travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine.	60
Tableau 23. Statistiques descriptives du groupe de travailleurs de la culture de maïs sucré	61
Tableau 24. Conditions et pratiques de travail durant les 3 jours de l'étude chez les travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine.....	62
Tableau 25. Distribution des concentrations de <i>trans</i>-DCCA et 3-PBA urinaires (µmol/mol créatinine) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine^a.....	66
Tableau 26. Distribution des taux d'excrétion urinaire de <i>trans</i>-DCCA et 3-PBA (pmol/h/kg pc) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine.	67
Tableau 27. Excrétion urinaire journalière de <i>trans</i>-DCCA et de 3-PBA chez des travailleurs exposés à la perméthrine et comparaison avec des valeurs de référence biologiques (VRBs).....	68
Tableau 28. Prédiction des voies d'exposition principales et doses absorbées, à l'aide de la modélisation, chez les travailleurs les plus exposés à la perméthrine ou à la cyperméthrine.....	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Augmentation des ventes de pyréthrinoides au Québec pour la période allant de 2004 à 2010.	2
Figure 2. Structure moléculaire de la perméthrine et de la cyperméthrine, deux des pyréthrinoides les plus utilisés.....	5
Figure 3. Biotransformation de la <i>trans</i> -perméthrine en ses métabolites utilisés comme biomarqueurs d'exposition.	7
Figure 4. Modèle conceptuel de la cinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine.....	21
Figure 5. Profils temporels du <i>trans</i> -DCCA, <i>cis</i> -DCCA et 3-PBA dans le plasma de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (<i>trans/cis</i> : 58:42) (n = 6).....	33
Figure 6. Profils temporels du <i>trans</i> -DCCA, <i>cis</i> -DCCA et 3-PBA dans le plasma de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de perméthrine (<i>trans/cis</i> : 60/40) (n = 6).	34
Figure 7. Profils temporels des taux d'excrétion du <i>trans</i> -DCCA, <i>cis</i> -DCCA et 3-PBA dans l'urine de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (<i>trans/cis</i> : 58:42) (n = 6).	37
Figure 8. Profils temporels des taux d'excrétion du <i>trans</i> -DCCA, <i>cis</i> -DCCA et 3-PBA dans l'urine de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de perméthrine (<i>trans/cis</i> : 60:40) (n = 6).....	38
Figure 9. Profils d'excrétion urinaire cumulative de <i>trans</i> -DCCA, <i>cis</i> -DCCA et 3-PBA (en % molaire de la dose administrée), chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (<i>trans/cis</i> : 58:42) (A) ou de perméthrine (<i>trans/cis</i> : 60:40) (B).....	41
Figure 10. Profils temporels du <i>trans</i> -DCCA (Δ) et 3-PBA (\bullet) dans l'urine de travailleurs suivant un épisode d'exposition à la cyperméthrine en culture maraîchère.....	54
Figure 11. Distribution des valeurs de 3-PBA urinaires (pmol/h/kg pc) prédites par simulation de Monte-Carlo (10 000 itérations), en sélectionnant aléatoirement des valeurs uniques pour chaque travailleur à partir de leurs profils temporels observés.....	59
Figure 12. Profils temporels du <i>trans</i> -DCCA (\bullet) et du 3-PBA (Δ) dans l'urine de 3 travailleurs durant la période d'échantillonnage de 3 jours.	64
Figure 13. Comparaison des simulations (\blacktriangle ; —) aux données expérimentales (\bullet ; ---) sur les profils temporels de 3-PBA établis à partir des collectes urinaires sériées chez les travailleurs et ayant servi à la reconstruction des doses absorbées à l'aide des expositions potentielles répertoriées par questionnaire.....	70
Figure 14. Comparaison des simulations (\blacktriangle ; —) aux données expérimentales (\bullet ; ---) sur les quantités de 3-PBA urinaire dans les urines du matin et le cumul des urines du reste de la journée chez les travailleurs et ayant servi à la reconstruction des doses absorbées, à l'aide des expositions potentielles répertoriées par questionnaire.....	71

LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS

3-PBA	Acide 3-phénoxybenzoïque
4F3PBA	Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque
4OH3PBA	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 « Jet Stream »
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>)
CL	Clairance plasmatique
CN	Cyanure
CRAAQ	Centre de référence en agriculture et agroalimentaire du Québec
<i>Cis</i> -DBCA	Acide <i>cis</i> -(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique
<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
ECMS	Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ou <i>Canadian Health Measures survey</i> (CHMS))
ÉPI	Équipement de protection individuelle
ESI	Source d'ionisation par électrospray
GC	Chromatographie en phase gazeuse
GM	Moyenne géométrique
hCE1 et hCE2	Carboxylestérases humaines
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
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
MDDELCC	Ministère du Développement durable, de l'Environnement et de la Lutte contre les changements climatiques du Québec
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)
RfD	Dose de référence par ingestion établie par l'US Environmental Protection Agency
RfD _{abs}	Dose absorbée correspondant à une exposition à la dose de référence par ingestion établie par l'US Environmental Protection Agency
SPE	Extraction en phase solide
t _{1/2}	Temps de demi-vie : temps nécessaire pour éliminer 50 % de la substance absorbée dans l'organisme
UHPLC/MS Q-ToF	Chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse à temps de vol
UPA	Union des producteurs agricoles du Québec
US EPA	US Environmental Protection Agency (Agence américaine de protection de l'environnement)
Vd	Volume de distribution
VRB	Valeur de référence biologique

1. INTRODUCTION

1.1 Problématique de santé et de sécurité du travail

La production agricole est un secteur d'activité important dans plusieurs régions du Québec (par ex. en Montérégie). Au Québec, ce secteur englobe quelque 125 000 travailleurs œuvrant principalement en horticulture (représentant $\approx 30\%$ de la main-d'œuvre agricole et intégrant notamment l'horticulture maraîchère, l'arboriculture fruitière et la serriculture), en élevage ($\approx 40\%$; bovins laitiers et de boucherie, porcs) et en production de céréales, légumineuses, oléagineux et autres grains ($\approx 10\%$) (MAPAQ, 2010).

Malgré les programmes de production intégrée et les prestations écologiques requises, les différentes cultures demandent plusieurs traitements avec des pesticides de synthèse. Les traitements sont généralement effectués soit par lance (gun), soit par atomiseur à dos, soit à l'aide d'un tracteur. Les expositions des travailleurs durant ces opérations peuvent donc être conséquentes et semblent impliquer les voies pulmonaires et cutanées selon la littérature (Vermeulen et coll. 2002). Par ailleurs, de nombreux autres travaux dans les cultures peuvent aussi conduire à des expositions par contact direct avec la végétation traitée. Il est donc important de bien évaluer l'exposition à ces produits chez les travailleurs en cultures, qu'ils soient épandeurs ou qu'ils travaillent dans des zones traitées. Ces travailleurs sont d'ailleurs plus ou moins bien protégés selon les techniques d'application qu'ils emploient et ont tendance à ne porter que très peu, voire aucune protection lorsqu'ils œuvrent entre deux épandages. Quant aux travailleurs du secteur de la production animale, ils peuvent également être exposés aux pesticides par inhalation et par contact cutané lors de traitements du bétail avec des insecticides.

Parmi les pesticides les plus utilisés actuellement en agriculture, on compte les pyréthri noïdes, qui constituent une grande classe d'insecticides de synthèse qui tendent à remplacer les insecticides organophosphorés. Ils exercent leur action toxique sur les insectes en inactivant les canaux ioniques de type voltages dépendants (principalement sodium), à l'origine de l'activité nerveuse. Ils peuvent également exercer la même action neurotoxique chez le rat et l'humain, bien qu'à un degré beaucoup moindre selon les études mécanistes disponibles (Le Quesne et coll. 1980; He et coll. 1989; Choi et Soderlund, 2006). Des cas d'intoxication ou des incidents reliés à l'exposition professionnelle aux pyréthri noïdes, avec affections respiratoires, cardiaques et neurologiques, ont été rapportés dans des rapports de programmes locaux et nationaux de surveillance ainsi que dans des études de cas (Moretto, 1991; Davanzo et coll. 2004; Walters et coll. 2009; Peshin et coll. 2014; Power et coll. 2014; Wax et Hoffman, 1994). Walters et coll. (2009) soulignent qu'il est fort probable que les incidents soient considérablement sous-déclarés aux services de santé. Par ailleurs, très peu d'études épidémiologiques ont examiné les associations entre l'exposition aux pyréthri noïdes et certains effets neurologiques, en particulier chez les travailleurs, bien que certains auteurs ont observé des associations significatives chez les enfants (Oulhote et Bouchard, 2013; Shelton et coll. 2014; Viel et coll. 2015). L'exposition aux pyréthri noïdes chez le rat et chez des travailleurs, à la suite de travaux d'extermination, a également été associée à des modulations de paramètres immunitaires et endocriniens (Madsen et coll. 1996; Hadnagy et coll. 2003; Emara et Draz, 2007). Des expérimentations sur des lignées cellulaires humaines ont par ailleurs montré des changements endocriniens et une

immunotoxicité à la suite d'incubations avec des pyréthriinoïdes (Zhao et coll. 2010; Dilek et Muranli, 2013).

Au Québec, le bilan des ventes de ces pyréthriinoïdes ne cesse d'augmenter (figure 1); ils se classent présentement au premier rang des ventes d'insecticides (Gorse et Balg, 2013; MDDEP, 2012). Les pesticides pyréthriinoïdes sont vendus au Québec sous différents noms commerciaux : Ambush[®], Decis Protech[®], Deltagard[®] SC, Dragnet FT, Perm-Up, Pounce[®], Prelude[®], Ripcord, UP-Cyde[®] (MDDEP, 2014; SAGE, 2014). Ils sont fréquemment pulvérisés sur des cultures de laitue, de céleri et de brocoli (INSPQ, 2012), mais peuvent être utilisés pour d'autres cultures comme celles du maïs et des fraises (tableau 1). Les délais de réentrée après application de pyréthriinoïdes sont courts et varient entre 12 et 24 h tandis que les délais de récolte après application varient entre 2 et 21 jours.

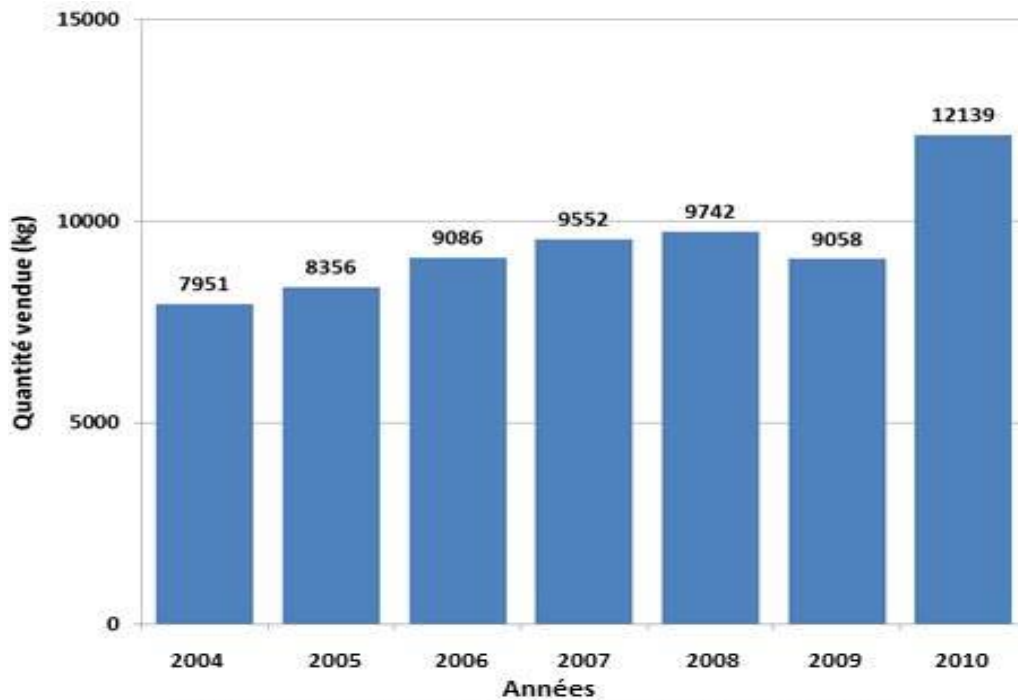


Figure 1. Augmentation des ventes de pyréthriinoïdes au Québec pour la période allant de 2004 à 2010.

(Adaptée de Gorse et Balg, 2013)

Toutefois, il existe peu de données pour évaluer l'importance de l'exposition réelle aux pyréthriinoïdes chez les travailleurs agricoles et donc des risques pour la santé associés à l'utilisation de ce type de pesticides. Les données québécoises publiées pour ces pesticides en milieu de travail sont par ailleurs quasi inexistantes. Les principales études publiées portant sur la surveillance biologique de l'exposition aux pyréthriinoïdes chez les travailleurs ont été réalisées au Japon, en Thaïlande, en Allemagne et aux États-Unis (Arcury et coll. 2006; Hardt et Angerer, 2003; Leng et coll. 1996; Panuwet et coll. 2008; Wang et coll. 2007). Bien que peu nombreuses, ces dernières études ont montré le potentiel d'absorption significatif des pyréthriinoïdes à la suite d'expositions professionnelles. Une rare étude a été réalisée au Québec

dans le cadre d'un projet subventionné par l'IRSST (Samuel et coll. 2002). Dans cette étude, l'exposition à un pyréthriinoïde, la deltaméthrine, a été évaluée de façon ponctuelle chez quelques travailleurs en serre, mais, pour une majorité d'entre eux, le contact avec les pesticides était relativement faible. En conséquence, les niveaux biologiques de métabolites étaient en dessous de la limite de détection analytique chez la plupart des individus évalués.

Il est à noter que, dans les études disponibles, la surveillance biologique a été principalement réalisée à partir de mesures ponctuelles (une seule collecte). Or, l'usage d'échantillons urinaires ponctuels a été remis en question dans le cas de l'évaluation de l'exposition à des pesticides non persistants (Arcury et coll. 2006; Barr et coll. 2006). Le recours à des mesures répétées chez les travailleurs exposés aux pesticides est recommandé puisque les niveaux urinaires peuvent varier substantiellement au cours d'une journée de travail et d'une semaine de travail.

Il est important de souligner que les pyréthriinoïdes sont des composés d'intérêts prioritaires non seulement en milieu de travail, mais également dans la population générale. Ils font d'ailleurs partie des produits mesurés dans le cadre de grandes enquêtes de surveillance biologique dans la population générale canadienne et américaine, l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé (ECMS) (CHMS, 2013) et le National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2003; 2009; CDC, 2005; 2009). Ils ont également fait l'objet d'études de surveillance biologique dans la population générale québécoise réalisées par notre équipe (Couture et coll. 2009; Fortin et coll. 2008). Ces études ont montré la présence d'un niveau de base de plusieurs biomarqueurs d'exposition aux pyréthriinoïdes dans la majorité de la population, montrant le potentiel d'absorption de ces contaminants.

Tableau 1. Sommaire des différentes concentrations d'insecticides pyréthrinoïdes utilisés au Québec et des conditions d'utilisation en champs

Ingrédient actif	Nom commercial	Concentration commerciale	Description des conditions d'utilisation (Sage Pesticide.qc.ca)	Dose d'application avant dilution*
Cyperméthrine	Ripcord 400	407 g/l	Vaste gamme de cultures	60-250 ml/ha
	Up-Cyde 2.5 Ec	250 g/l	Vaste gamme de cultures	1075-2150 ml/ha
Perméthrine	Ambush 500 Ec/ Ambush 50 Ec	500 g/l	Cultures maraîchères, fruitières et sur arbustes ornementaux	140-425 ml/ha
	Bio- Environmental Permethrin	0,5 %	Cultures fruitières, légumières et dans les cultures ornementales en serre et en champ	ND
	Pounce [®] 384 Ec/ Perm-Up/ Dragnet	384 g/l	Cultures de fruits, de légumes, en grandes cultures et sur les arbres et arbustes ornementaux	45-520 ml/ha
Téfluthrine	Force 3.0g	3 %	Maïs grain, maïs fourrager et maïs sucré	10-25 kg/ha
Lambda-cyhalothrine	Demand Cs/ Lambda- Cyhalothrin Cs	100 g/l	Fourmis dans les gazons	370 ml/ha
	Endigo	106 g/l	Puceron du soya et chrysomèle du haricot dans le soya et les haricots secs	220-410 ml/ha
	Matador 120 Ec	120 g/l	Grandes cultures, cultures maraîchères et fruitières	58-188 ml/ha
	Scimitar Cs	100 g/l	Fourmis dans les gazons	62-150 ml/ha
	Silencer 120 Ec	120 g/l	Grandes cultures, cultures maraîchères et fruitières	42-125 ml/ha
	Voliam Xpress	50 g/l	Pyrale du maïs, ver de l'épi du maïs et ver gris occidental du haricot dans le maïs	500 ml/ha
	Warrior	122 g/l	Cultures légumières, fruitières et dans les grandes cultures	75-125 ml/ha
Deltaméthrine	Concept	10 g/l	Pomme de terre, tomate, crucifères, bleuet et soya	325-650 ml/ha
	Decis 5 Ce Decis Fl	50 g/l	Insectes et acariens dans les grandes cultures, cultures céréalières, légumières et fruitières	100-300 ml/ha
	Deltagard Sc	50 g/l	Gazon et certaines plantes ornementales en serre	1200 ml/ha

Note : Données provenant de la fiche commerciale ou du site agrireseau.qc.ca.

2. ÉTAT DES CONNAISSANCES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE

2.1 Pyréthriinoïdes les plus utilisés

Les pyréthriinoïdes sont globalement la classe d'insecticides la plus utilisée présentement selon Housset et Dickmann (2009). En milieu agricole spécifiquement au Québec, le dernier bilan des ventes de pesticides publié (Gorse et Balg, 2013) classe les pyréthriinoïdes au premier rang. Un indice de risque pour l'environnement et la santé relativement élevé a également été attribué à cette classe de pesticides sur la base des tests de toxicité animale disponibles. Les pyréthriinoïdes sont des molécules chimiques de synthèse, qui ont des structures moléculaires similaires à celles des pyréthrines naturellement présentes dans certaines fleurs. Un groupement chimique a été ajouté afin de favoriser leur stabilité environnementale, tout en augmentant la toxicité par rapport aux pyréthrines naturelles (Casida et coll. 1976).

Parmi les pyréthriinoïdes les plus épanchés en agriculture, on compte la perméthrine et la cyperméthrine selon l'US Environmental Protection Agency (US EPA 2006; 2007; 2009; 2012) et le California Department of Pesticide Regulation (2003). Ce sont également les pyréthriinoïdes auxquels la population générale québécoise est le plus exposée selon des études de surveillance biologique effectuées par notre équipe (Couture et coll. 2009; Fortin et coll. 2008). La perméthrine et la cyperméthrine sont deux molécules quasi identiques sauf que la cyperméthrine possède un groupement cyanure (CN) contrairement à la perméthrine (figure 2). La perméthrine est donc classée comme un pyréthriinoïde de type I, tandis que la cyperméthrine est un pyréthriinoïde de type II en raison de son groupement fonctionnel CN (Crow et coll. 2007; Scollon et coll. 2009; Soderlund et coll. 2002).

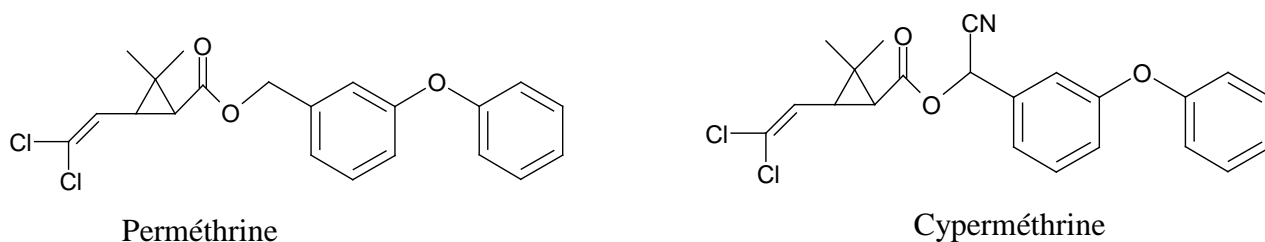


Figure 2. Structure moléculaire de la perméthrine et de la cyperméthrine, deux des pyréthriinoïdes les plus utilisés.

L'US EPA a établi des doses de référence par ingestion (RfD) pour prévenir les effets néfastes de l'ingestion aiguë et chronique de certains pyréthriinoïdes sur la base d'études animales. Une RfD aiguë et chronique de 0,1 et 0,06 mg/kg pc/j¹ a été établie pour la cyperméthrine et de 0,25 mg/kg pc/j pour la perméthrine (US EPA, 2006; 2009).

¹ mg/kg de poids corporel par jour

2.2 Surveillance biologique de l'exposition des travailleurs

Traditionnellement, l'exposition des travailleurs est évaluée par la mesure des concentrations dans l'air en milieu de travail. Par ailleurs, plusieurs chercheurs rapportent que, pour des substances comme les pesticides, la pénétration cutanée représente une voie d'exposition importante chez les travailleurs agricoles. Dans ce contexte, la surveillance biologique de l'exposition, par la mesure de métabolites urinaires, est reconnue par la communauté scientifique comme une approche privilégiée pour évaluer l'exposition, lorsque la cinétique des agents étudiés est connue.

Chez l'humain et les animaux, la perméthrine et la cyperméthrine sont rapidement transformées dans l'organisme et éliminées en quelques jours du corps sous forme de métabolites urinaires (Anadon et coll. 1991; Crawford et coll. 1981a,b; Eadsforth et Baldwin, 1983; Eadsforth et coll. 1988; Sidon et coll. 1988; Tomalik-Scharte et coll. 2005; Woollen et coll. 1992). Communs à ces deux pyréthrinoides, les principaux métabolites terminaux retrouvés dans l'urine, sont les suivants : les acides *cis*- et *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane (*cis*- et *trans*-DCCA) et l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) (tableau 2 et figure 3). Ce sont ces métabolites qui sont utilisés comme biomarqueurs d'exposition. Ils sont issus de la scission catalysée par les carboxylestérases des molécules mères de pyréthrinoides et de l'oxydation catalysée par les cytochromes P450, puis d'une action par l'alcool et les aldéhydes déshydrogénases (Choi et coll. 2002; Crow et coll. 2007; Scollon et coll. 2009). Des méthodes analytiques fiables et sensibles sont maintenant disponibles pour mesurer ces métabolites ainsi que ceux d'autres pyréthrinoides (tableau 2). Elles ont d'ailleurs été utilisées dans les grandes enquêtes de surveillance biologique, soit l'Enquête canadienne sur les mesures de santé (ECMS) et le National Health and Nutrition Examination Survey américain (NHANES) (CDC 2005).

Tableau 2. Métabolites urinaires des pyréthrinoides

Métabolite urinaire	Abréviation	Pyréthrinoides (numéro de CAS)
Acide <i>trans</i> -3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane carboxylique (55701-03-6)	<i>trans</i> -DCCA (<i>trans</i> -Cl ₂ CA)	<i>trans</i> -perméthrine (61949-77-7), Cyfluthrine (68359-37-5) et <i>trans</i> -cyperméthrine (65732-07-2)
Acide <i>cis</i> -3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane carboxylique (55701-05-8)	<i>cis</i> -DCCA (<i>cis</i> -Cl ₂ CA)	<i>cis</i> -perméthrine (61949-76-6), cyfluthrine (68359-37-5) et <i>cis</i> -cyperméthrine (97955-44-7)
Acide 3-phénoxybenzoïque (3739-38-6)	3-PBA (ou m-PBA)	cyperméthrine (52315-07-8), deltaméthrine (52918-63-5) et perméthrine (52645-53-1)
Acide 4-hydroxy-3-phénoxybenzoïque (35065-12-4)	4OH3PBA	cyperméthrine (52315-07-8), deltaméthrine (52918-63-5) et perméthrine (52645-53-1)
Acide <i>cis</i> -3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane carboxylique (63597-73-9)	<i>cis</i> -DBCA (<i>cis</i> -Br ₂ CA)	deltaméthrine (52918-63-5)
Acide 4-fluoro-3-phénoxybenzoïque (77279-89-1)	4F-3-PBA	cyfluthrine (68359-37-5)

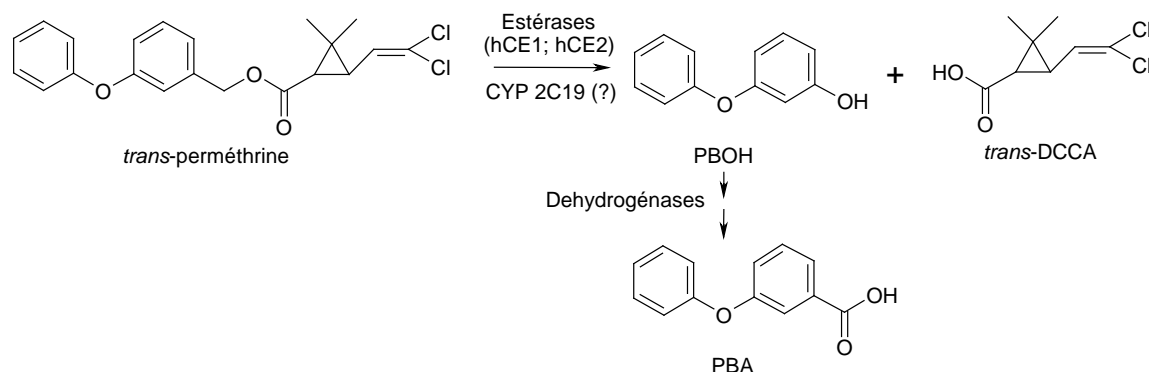


Figure 3. Biotransformation de la *trans*-perméthrine en ses métabolites utilisés comme biomarqueurs d'exposition.

2.3 Variations dans les niveaux de biomarqueurs au cours d'une période de travail

Pour le suivi biologique des expositions en milieu de travail, on a classiquement recours à des mesures de biomarqueurs dans des échantillons urinaires ponctuels ou séquencés, soit quelques urines ponctuelles au cours d'une semaine de travail. Or, des études de surveillance biologique de l'exposition à d'autres pesticides que les pyréthrinoides, mais avec une demi-vie similaire, menées par notre équipe chez des travailleurs québécois en milieu serricole, ont montré que les concentrations urinaires de biomarqueurs d'exposition peuvent varier largement chez un travailleur au cours de sa journée de travail ou de sa semaine de travail (Bouchard et coll. 2006; 2008). Selon Woollen et coll. (1992) et Côté et coll. (2014), la demi-vie d'élimination urinaire des métabolites de la cyperméthrine (*cis*-/*trans*-DCCA, 3-PBA et 4OH3PBA) est en moyenne de 9 h après exposition orale chez des volontaires. Des variations dans les niveaux biologiques ont également été observées selon le milieu de travail ou les tâches accomplies. Celles-ci ont notamment été associées à des variations dans les voies d'exposition (inhalation, cutanée ou combinée) et dans le scénario temporel d'exposition (période d'exposition variable, continue ou intermittente).

2.4 Importance de la toxicocinétique dans l'interprétation des données de surveillance biologique

Les variations journalières conséquentes dans le profil urinaire de biomarqueurs font qu'il est essentiel de bien comprendre le comportement cinétique de la substance et de ses métabolites dans l'organisme afin de pouvoir interpréter les données de surveillance biologique et obtenir une juste estimation de l'exposition réelle. Dans le cas particulier des pyréthrinoides, la majorité des connaissances toxicocinétiques proviennent d'études chez les animaux, et en particulier chez les rats. Or, il peut y avoir des différences significatives dans la cinétique entre l'animal et l'humain. La toxicocinétique a été étudiée de façon très limitée chez des volontaires et concerne principalement la cyfluthrine (Leng et coll. 1997), la deltaméthrine (Mirfazaelian et coll. 2006), la pyréthrine (Leng et coll. 2006), la perméthrine (Tomalik-Scharte et coll. 2005) et la

cyperméthrine (Woollen et coll. 1992). Par ailleurs, seules quelques études ponctuelles qui utilisent la surveillance biologique chez des travailleurs peuvent être citées.

Des différences dans la distribution et le métabolisme ont également été observées entre les formes *cis* et *trans* de la perméthrine et de la cyperméthrine. Gaughan et coll. (1977) ont notamment montré que la *cis*-perméthrine était davantage stockée dans les tissus adipeux de rats que la forme *trans*. Par ailleurs, bien que les formes *trans* et *cis* de la perméthrine et de la cyperméthrine sont rapidement métabolisées dans l'organisme humain, des études *in vitro* ont montré que la forme *cis*- était métabolisée plus lentement que la forme *trans* (Ross et coll. 2006; Scollon et coll. 2009). Selon ces derniers auteurs, la forme *trans* des pyréthrinoïdes de type I serait métabolisée préférentiellement par les carboxylestérases humaines (hCE1 et hCE2) tandis qu'un mécanisme oxydatif serait favorisé pour la forme *cis*. Néanmoins, l'impact de ces variations sur les profils temporels des métabolites dans des matrices accessibles comme l'urine n'a pas encore été établi.

Plusieurs chercheurs (Griffin et coll. 1999; Krieger et Thongsinthusak, 1993; Woollen et coll. 2002) et compagnies agrochimiques reconnaissent l'importance d'obtenir des données directement chez l'humain en assurant un strict suivi médical (Brzak, 2000). Il ressort donc que les données à disposition pour l'interprétation des mesures biologiques des pyréthrinoïdes sont très limitées.

2.5 La modélisation toxicocinétique

Afin de mieux comprendre l'effet de la voie d'entrée et du scénario temporel d'exposition sur la cinétique de biomarqueurs, 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. 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 jusqu'à présent aux insecticides organophosphorés et aux carbamates suivants : le malathion, le parathion, le chlorpyrifos et le carbaryl (Bouchard et coll. 2003; 2005; 2006; 2008; Gosselin et coll. 2005).

2.6 Données disponibles pour comprendre la cinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine chez l'humain

L'approche de modélisation toxicocinétique développée par notre équipe pour simuler la cinétique de molécules comme les pesticides chez l'humain nécessite toutefois une connaissance du profil temporel du composé d'intérêt et de ses métabolites dans des conditions expérimentales chez des volontaires afin d'établir le modèle conceptuel et en déterminer les paramètres. Néanmoins, dans le cas de la perméthrine et de la cyperméthrine, les principales études disponibles pour élaborer un modèle toxicocinétique au moment de débiter le présent projet étaient celles de Woollen et coll. (1992) et de Tomalik-Scharte et coll. (2005).

Woollen et coll. (1992) ont déterminé le profil temporel des métabolites de la cyperméthrine, le *cis*- et *trans*-DCCA, le 3-PBA et l'acide 4-hydroxy-3-phénoxybenzoïque (4OH3PBA), dans les urines de volontaires exposés par voies orale (3,3 mg) et cutanée (31 mg). Cependant, le profil sanguin n'a pas été déterminé, ce qui introduit des incertitudes dans le développement de modèles toxicocinétiques. Tomalik-Scharte et coll. (2005) ont, quant à eux, établi le profil temporel du métabolite DCCA de la perméthrine dans l'urine de volontaires exposés par voie cutanée : application sur le cuir chevelu d'une solution contenant de l'éthanol avec 0,5 % de perméthrine chez des volontaires en santé; application d'une crème contenant 5 % de perméthrine sur le corps entier de volontaires en santé; application d'une crème contenant 5 % de perméthrine sur le corps entier de patients atteints de la gale. Il n'y a toutefois pas de données sur le comportement cinétique de la perméthrine par une voie de référence comme la voie orale, où le taux d'absorption (k_{abs}) a peu d'influence sur le taux d'élimination global des biomarqueurs dans le sang (k_{elim}). Par ailleurs, le profil sanguin de la perméthrine et de ses métabolites n'a par ailleurs pas été établi.

Certaines autres études humaines portant sur la mesure de biomarqueurs chez des volontaires exposés dans des conditions contrôlées ou chez un patient intoxiqué ont été publiées, mais celles-ci ne présentent pas de données de profils temporels vraiment exploitables (Eadsforth et coll. 1983; Gotoh et coll. 1998; Kühn et coll. 1998). À partir des données de Woollen et coll. (1992) pour la cyperméthrine et de Tomalik-Scharte et coll. (2005) pour la perméthrine, un modèle toxicocinétique commun à ces deux molécules a été élaboré par notre équipe, sur la base des données publiées (Côté et coll. 2014); toutefois, ces travaux ont confirmé qu'il manquait de données cinétiques contrôlées pour valider le modèle et pour le raffiner.

2.7 Données disponibles sur l'exposition réelle des travailleurs

Comme mentionné précédemment, il existe peu de données pour évaluer l'importance de l'exposition réelle aux pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles et donc mieux estimer les risques pour la santé associés à l'utilisation de ce type de pesticides. Les données québécoises publiées pour ces pesticides en milieu de travail sont par ailleurs quasi inexistantes. Les principales études publiées portant sur la surveillance biologique de l'exposition aux pyréthrinoïdes chez les travailleurs ont été réalisées au Japon, en Thaïlande, en Allemagne et aux États-Unis; celles-ci sont résumées au tableau 3. Elles sont basées sur des mesures de métabolites de pyréthrinoïdes dans des urines ponctuelles alors qu'il est clairement reconnu maintenant que, pour le suivi individuel de travailleurs, des mesures biologiques sériées sont nécessaires afin de

réellement dresser le portrait de leur exposition. La comparaison de ces données disponibles en milieu de travail avec celles de la population générale des États-Unis et du Québec montre toutefois une exposition plus élevée chez les travailleurs par rapport à la population générale.

En somme, il y a donc une nécessité d'acquérir de nouvelles données cinétiques humaines sur les pyréthrinoïdes les plus utilisés. Il y a également un intérêt à développer des modèles toxicocinétiques afin d'évaluer, à partir de mesures de biomarqueurs, les expositions réelles chez les travailleurs et éventuellement les risques associés à une telle exposition. Le trait d'union entre l'expérimentation contrôlée et les observations de terrain que représente la modélisation toxicocinétique, permet alors de mieux comprendre la signification de mesures effectuées dans le cadre de suivis d'expositions professionnelles à des pesticides comme les pyréthrinoïdes.

Tableau 3. Études publiées de surveillance biologique de l'exposition aux pyréthrinoïdes chez des travailleurs ou des membres de leur famille

Référence	Échantillon et localisation géographique (année de l'étude)	Type de collecte (unité de mesure)	Métabolite urinaire mesuré
Panuwet et coll. (2008)	136 fermiers en Thaïlande (2006)	Urine du matin (µg/l d'urine et µg/g de créatinine)	<i>Cis-</i> et <i>trans</i> -DCCA DBCA 4F3PBA 3-PBA
Wang et coll. (2007)	78 et 66 exterminateurs au Japon (2004 – 2005)	Urine du matin (µg/l d'urine et µg/g de créatinine)	3-PBA
Arcury et coll. (2006)	60 enfants (1-6 ans) d'employés de fermes hispanophones en Caroline du Nord (2004)	Urine du matin (µg/l d'urine et µg/g de créatinine)	3-PBA
Hardt et Angerer (2003)	36 employés de ferme, exterminateurs et employés de serre utilisant des insecticides en Allemagne (avant 2003)	Collecte urinaire de 24 h (µg/g de créatinine)	DCCA DBCA 4F3PBA 3-PBA
Leng et coll. (1996)	20 exterminateurs en Allemagne (avant 1996)	Collecte urinaire de 24 h (µg/l)	DCCA 4F3PBA 3-PBA
Thiphom et coll. (2014)	100 fermiers en Thaïlande	Urine du matin (ng/ml et µg/g de créatinine)	3-PBA

2.8 Objectifs de recherche

L'objectif principal du présent projet de recherche était de raffiner, de valider et d'appliquer une approche toxicocinétique pour l'évaluation de l'exposition aux pyréthrinoides chez des travailleurs agricoles.

Les objectifs spécifiques des différentes étapes étaient de :

- 1) documenter la cinétique sanguine et urinaire de deux des pyréthrinoides les plus utilisés, la perméthrine et la cyperméthrine, ainsi que de leurs métabolites chez des volontaires exposés de façon aiguë à de faibles doses de ces insecticides dans des conditions contrôlées (sous surveillance médicale);
- 2) raffiner le modèle toxicocinétique de Côté et coll. (2014) à partir des données biologiques recueillies chez les volontaires afin de mieux décrire la toxicocinétique de ces insecticides chez l'humain;
- 3) estimer chez des travailleurs exposés aux pyréthrinoides dans diverses conditions, l'exposition et les quantités réelles absorbées de produits à partir des mesures de métabolites urinaires et du modèle mathématique.

3. MÉTHODOLOGIE

Le projet a été subdivisé en trois parties complémentaires:

- 1) Une étude cinétique contrôlée (sous surveillance médicale) chez des volontaires exposés de façon aiguë à une faible dose de deux des pyréthrinoïdes les plus utilisés, la perméthrine et la cyperméthrine.

Ce premier volet du projet a consisté à caractériser la cinétique des biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine chez des volontaires exposés dans des conditions contrôlées, et de comparer systématiquement la cinétique de ces biomarqueurs d'exposition dans un même cadre expérimental.

- 2) Le raffinement d'un modèle toxicocinétique pour la perméthrine et la cyperméthrine permettant de reconstituer les doses absorbées chez des travailleurs à partir de mesures de biomarqueurs dans des matrices biologiques accessibles.

Ce second volet du projet a consisté à utiliser les données cinétiques prises chez les volontaires lors du premier volet, pour raffiner un modèle toxicocinétique robuste permettant de relier les doses absorbées de perméthrine et de cyperméthrine chez l'humain, aux niveaux de biomarqueurs d'exposition observés dans des matrices biologiques accessibles comme l'urine.

- 3) Une étude de surveillance biologique chez des travailleurs suivant un épisode d'exposition à chacun de ces pyréthrinoïdes et de reconstruction des doses absorbées à l'aide de la modélisation toxicocinétique.

Ce troisième volet a consisté à documenter le profil temporel de biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine dans des conditions d'exposition réelles chez des travailleurs québécois affectés à différentes tâches agricoles et l'impact de la variabilité intra- et interindividuelle sur les niveaux biologiques. Il a également contribué à cerner certains facteurs pouvant avoir un impact sur les niveaux biologiques observés et à établir les meilleures stratégies d'échantillonnage biologique basées sur cette connaissance des profils temporels. Ce troisième volet a, en outre, permis d'établir les doses absorbées chez les travailleurs et, pour les individus les plus exposés, d'établir les voies d'exposition principales, à partir de la modélisation et des mesures urinaires sériées.

3.1 Étude cinétique contrôlée

3.1.1 Conception de l'étude clinique

L'étude contrôlée du profil cinétique des biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine chez des volontaires a permis de raffiner un modèle toxicocinétique des pyréthrinoïdes élaboré par notre équipe. Ces données étaient nécessaires pour permettre d'utiliser la modélisation pour reconstituer les doses journalières absorbées chez les travailleurs exposés à partir de mesures de biomarqueurs urinaires. Des volontaires ont été exposés dans des conditions contrôlées à une dose orale unique soit de perméthrine, soit de cyperméthrine, équivalente à la

dose de référence par ingestion (RfD) avec un suivi médical strict et selon un protocole préalablement soumis et approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en santé de l'Université de Montréal. Des collectes urinaires ont ensuite été effectuées pendant 72 heures après l'exposition et une infirmière a procédé à des prélèvements sanguins immédiatement après l'exposition puis à une fréquence décroissante sur la même période que les urines. Les métabolites terminaux de la perméthrine et de la cyperméthrine, l'acide *cis*- et *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthyl cyclopropane (*cis*- et *trans*-DCCA) et l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) ont été mesurés dans le sang et les urines de chacun des volontaires.

3.1.2 *Participants à l'étude clinique*

Les participants à l'étude clinique ont été recrutés sur une base volontaire parmi les étudiants de l'Université de Montréal, leur famille et amis. Les volontaires étaient des adultes non-fumeurs, en bonne santé, d'origine caucasienne et ne prenaient pas de médicament. Trois hommes âgés de 24 à 37 ans, pesant de 68 à 95 kg, et mesurant de 176 à 190 cm ont été recrutés, ainsi que trois femmes âgées de 31 à 36 ans, pesant de 54 à 70 kg, et mesurant de 162 à 176 cm. Cinq des six sujets étaient les mêmes pour l'exposition à la cyperméthrine et à la perméthrine. Ils n'avaient pas été exposés aux pyréthrinoïdes au cours des trois mois précédant le protocole de dosage expérimental, sauf peut-être par le biais de l'alimentation. Pendant la période de l'étude et les deux jours avant chaque dosage, les volontaires ne devaient pas manger de fruits et légumes afin de limiter l'ingestion d'aliments contaminés, car il est connu que l'alimentation est généralement la principale voie d'absorption de pesticides dans la population générale (Schettgen et coll. 2002). Il leur a également été demandé d'éviter la consommation d'alcool et de médicaments au cours de cette période, ces derniers pouvant affecter le métabolisme de certains composés chimiques en interférant avec l'activité enzymatique (Choi et coll. 2002; Gueguen et coll. 2006).

3.1.3 *Dosage et échantillonnage*

Les volontaires ont été exposés de façon aiguë à 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) ou de perméthrine (*trans/cis*: 60:40) (pureté > 94 %; EQ Laboratory, Atlanta, GA) par voie orale (correspondant à 7 mg pour un individu de 70 kg). Selon l'évaluation récente faite par l'US EPA, cette dose est considérée comme étant sans effet néfaste pour un scénario d'exposition aiguë dans la population générale incluant les enfants (US EPA 2006; 2009); la dose de référence par ingestion (RfD) pour une exposition à court terme est établie à 0,25 et 0,1 mg/kg pc/j pour la cyperméthrine et la perméthrine, respectivement.

Six volontaires ont ainsi été exposés à chacun des deux produits étudiés. Une période de trois semaines s'est écoulée entre chaque série d'expositions afin de s'assurer de l'élimination complète du produit de l'organisme entre les deux administrations. Pour le dosage, le produit a été dissous dans de l'huile d'olive biologique (10 mg de produit/ml d'huile) étape suivie de la consommation de 60 ml d'eau. L'embout utilisé pour le dosage a aussi été rincé avec de l'huile pure et le produit a été administré aux participants, avec encore 60 ml d'eau.

Afin de documenter la cinétique du produit mère et des métabolites dans le sang, des prélèvements sanguins sériés de 40 ml (4 tubes x 10 ml) ont été effectués par ponction veineuse sur le bras avant l'exposition (t = 0, soit 30 minutes avant l'administration du pesticide) et à des heures fixes au cours d'une période de 72 h après l'exposition, c'est-à-dire 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8;

10; 24; 48; et 72 h après l'administration (n = 12 prélèvements par individu). Dans le but de faciliter les prélèvements sanguins, un cathéter a été installé et maintenu en place durant toute la journée suivant l'exposition, puis les prélèvements ont été effectués par ponction veineuse les jours suivants. Immédiatement après les prélèvements, les échantillons de sang ont été centrifugés pour précipiter les globules rouges et isoler le plasma. Les échantillons de plasma ont ensuite été répartis en aliquotes, bien étiquetés et entreposés à -20 °C jusqu'à l'analyse.

Afin de documenter la cinétique urinaire des métabolites, des échantillons d'urine complète ont aussi été recueillis dans des pots distincts et clairement identifiés (pesticide, individu, heure) à des périodes fixes, à savoir aux temps -3 - 0 h avant exposition et 0 - 3, 3 - 6, 6 - 9, 9 - 12, 12 - 24, 24 - 36, 36 - 48, 48 - 60, 60 - 72, 72 - 84 h postadministration (n = 11 collectes par individu) et toute miction à l'intérieur d'une période établie a été combinée au même contenant. Toutes les mictions ont été recueillies dans des bouteilles en polypropylène Nalgene® de 1 à 1,5 l déjà identifiées. Les spécimens ont été codés pour respecter l'anonymat des participants, et la date et l'heure de l'échantillonnage ont été notées sur les contenants. Une fois collectés, les échantillons ont été conservés au réfrigérateur avant la mesure du volume total d'urine. Pour éviter les congélations et décongélations multiples, chaque miction a ensuite été répartie en aliquotes, soit dans cinq tubes étiquetés de 15 ml et un contenant de 120 ml avant conservation à -20 °C jusqu'à l'analyse.

Les volontaires ont passé les premières 12 h suivant l'administration de la dose dans un local du Département de santé environnementale et santé au travail de l'Université de Montréal. Durant les quatre jours d'échantillonnage qui ont suivi, les participants se sont rendus au Département quotidiennement en matinée pour effectuer un prélèvement sanguin et y porter leur collecte d'urine. Au cours de la période d'étude, les volontaires ont également été invités à remplir un questionnaire afin de documenter des informations personnelles (poids, taille), leurs habitudes de vie (activités physiques, exposition à la fumée secondaire, consommation de médicaments, d'alcool, de fruits, légumes et céréales) ainsi que des symptômes reliés potentiellement au dosage de pesticides. Des repas préparés avec des ingrédients certifiés biologiques leur ont été fournis pendant toute la semaine de l'étude.

3.1.4 Traitement des échantillons et analyses

3.1.4.1 Produits et réactifs

Des standards de référence de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA ainsi que des standards internes marqués de ¹³C₂ 1D *trans*-DCCA et ¹³C₆-3-PBA (> 99 % pure) ont été achetés chez Cambridge Isotope Laboratories inc. (Andover, MA, USA). De l'acétonitrile et du méthanol de grade LC-MS *optima*, de l'acide acétique de grade HPLC et de l'acétate d'éthyle ont été obtenus chez Fisher Scientific (Ottawa, ON, Canada). Les composés utilisés pour le dosage à la perméthrine et à la cyperméthrine chez les volontaires ont été achetés chez EQ Laboratories (40 *cis*: 60 *trans* pour la perméthrine et 42:58 pour la cyperméthrine; pure à > 94 %) (Atlanta, GA, USA). L'enzyme β-glucuronidase/arylsulfatase (100000 Fishman U/ml and 800000 Roy U/ml de Helix pomatia) a été obtenue de Roche Diagnostics (Laval, QC, Canada).

3.1.4.2 Traitement des échantillons plasmatiques et urinaires

Pour l'analyse des métabolites des pyréthrinoïdes dans les différents échantillons de plasma des volontaires exposés, 1 ml de plasma a été traité. Chaque échantillon a été enrichi par l'ajout de 100 µl d'un mélange de standard interne de $^{13}\text{C}_2$ ^1D *trans*-DCCA et $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA à une concentration de 1 nmol/ml. Un millilitre de tampon d'acétate de sodium à 0,1 M, pH 5, a été ajouté et les échantillons ont été incubés pendant 16 h avec 12,5 µl de β -glucuronidase/arylsulfatase à 37 °C dans un bain agitateur pour obtenir la somme des métabolites libres et conjugués. Une extraction liquide-liquide a ensuite été effectuée, à deux reprises, avec 4,5 ml d'acétate d'éthyle saturé en eau (en agitant pendant 20 minutes et en centrifugeant à 3400 rpm pendant 10 minutes à 10 °C). La phase organique supérieure récupérée après chaque extraction a été combinée dans un tube en verre de 10 ml et le solvant a été évaporé à sec sous un jet d'azote dans un bain à 35 °C. Les résidus ont été remis en suspension dans 500 µl de méthanol, et les échantillons ont été centrifugés pendant 30 secondes à 3400 rpm puis transférés dans des flacons à HPLC pour analyse.

Pour l'analyse des métabolites de pyréthrinoïdes dans les différents échantillons d'urine de volontaires exposés, 1 ml d'urine a été traité. Chaque échantillon a été enrichi par l'ajout de 100 µl d'un mélange de standard interne de $^{13}\text{C}_2$ ^1D *trans*-DCCA et $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA à une concentration de 1 nmol/ml. Un millilitre de tampon acétate de sodium (0,1 M, pH 5) a été ajouté et une hydrolyse enzymatique a été réalisée avec 12,5 µl de β -glucuronidase/arylsulfatase pendant 16 h à 37 °C. Les analytes ont ensuite été extraits en phase solide à l'aide de cartouches Sep-Pak C18 (Waters, Milford, MA, USA). Les cartouches ont d'abord été conditionnées avec 4 ml de méthanol puis 8 ml d'eau. Les urines ont été passées à travers la colonne. Les cartouches ont été lavées avec 8 ml d'eau. Les analytes ont ensuite été élués de la colonne avec 8 ml de méthanol dans des tubes en verre de 10 ml. Le solvant a été évaporé à sec sous un jet d'azote dans un bain à 35 °C. Les résidus ont été remis en suspension dans 500 µl de méthanol, et les échantillons ont été centrifugés pendant 30 secondes à 3400 rpm puis transférés dans des flacons HPLC pour analyse.

3.1.4.3 Analyse des échantillons

L'analyse de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA a été effectuée en utilisant un système de chromatographie liquide à ultra-haute performance (UHPLC) de Agilent, Modèle LC-1290, muni d'une pompe binaire Gradient UHPLC (Agilent, Mississauga, Canada), d'un échantillonneur automatique et d'un compartiment à colonnes thermostaté (Agilent, Mississauga, Canada), et couplé à un spectromètre de masse (MS) Modèle 6530 quadripôle à temps de vol (Q-ToF) (Agilent, Mississauga, Canada) avec une source d'ionisation par électrobulbion (AJS ESI). Le UHPLC/MS Q-ToF figure parmi les instruments analytiques les plus performants, à l'heure actuelle, en matière de sensibilité et surtout de spécificité pour l'identification et la quantification de petites molécules chimiques. L'ionisation a été réalisée en mode négatif et tous les paramètres spécifiques ESI-MS ont été manuellement optimisés. Les composés ont été séparés en utilisant une colonne C18 Zorbax Eclipse Plus (2,1 x 50 mm; 1,8 µm, HD) d'Agilent (Mississauga, ON, Canada). La température de la colonne a été maintenue à 35 °C. La phase mobile consistait en un éluant A composé d'eau et d'acide acétique à 0,1 % et un éluant B de méthanol avec de l'acide acétique à 0,1 %. L'éluant a été effectué en 11 min en utilisant un gradient de solvant, à un

débit de 0,5 ml/min. Le programme suivant a été utilisé: i) 2 % B pour 2 min; ii) gradient linéaire à 30 % de B de 2 à 2,5 min; iii) maintien à 30 % B de 2,5 à 3,5 min; iv) augmentation jusqu'à 55 % B de 3,5 à 4 min et v) jusqu'à 60 % B de 4 à 7,5 min; vi) gradient linéaire jusqu'à 98 % B de 7,5 à 8 min; vii) maintien à 98 % B de 8 à 9,5 min; viii) retour aux conditions initiales de 2 % B en 1,5 min. Le temps de rétention (élution) des différents analytes variait entre 6,2 et 7,2 min. Les échantillons ont été conservés à 5 °C sur le plateau d'injection et 5 µl ont été injectés.

Les masses exactes des analytes ont été déterminées avec les conditions optimisées MS suivantes (paramètres comme définis par l'instrument): température du *sheath gas* (N₂) à 340 °C et *sheath gas flow rate* de 10 l/min; pression du *nebulizer gas* à 50 psi; température du *drying gas* (N₂) à 365 °C et *drying gas flow rate* à 10 l/min; voltage du *capillaire* (V_{cap}) à 3000 V, *nozzle voltage* à 0 V, *fragmentor* à 75 V, *skimmer* à 65 V et *octopole* à 750 V. Les ions précurseurs [M-H]⁺ analysés étaient *m/z* 206,99851 pour les *trans*- et *cis*-DCCA, *m/z* 213,05572 pour le 3-PBA, *m/z* 212,00955 pour le ¹³C₂ 1D *trans*-DCCA et 219,07585 pour le ¹³C₆-3-PBA. La masse de l'isotope A+2 du chlore a été utilisée pour le ¹³C₂ 1D *trans*-DCCA afin d'éviter les interférences avec la masse isotopique du standard non marqué. L'identification et la quantification ont été réalisées en utilisant le mode *Extracted Ion Chromatogram* (EIC).

La quantification a été effectuée à partir de courbes d'étalonnage dans l'urine ou dans le plasma. Les concentrations de la courbe variaient entre 15 et 1000 pmol/ml d'extraits méthanoliques. Les signaux de réponse ont été établis à partir du ratio de surface des ions précurseurs de chaque analyte sur celui du standard interne.

3.1.4.4 Validation de la méthode

Les limites de détection méthodologique (LOD) des *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA dans l'urine étaient de 1 à 5 nmol/l (égale à trois écarts-types du ratio de réponse d'un blanc analysé 10 fois divisé par la pente moyenne des courbes de calibration), tandis que les limites de détection méthodologiques dans le plasma (LOD) étaient de 1 à 4 nmol/l, respectivement. Puisque les métabolites étaient facilement détectables dans les échantillons des volontaires, aucune optimisation de méthode n'a été effectuée à ce stade pour augmenter la sensibilité analytique et les échantillons ont seulement été concentrés deux fois durant le traitement (1 ml de départ et 500 µl de volume de redissolution). La répétabilité analytique, soit la variation dans les résultats d'analyse de 10 répliqués d'échantillons d'urine et de plasma dans les mêmes conditions de calibration et de réglage (blancs enrichis à deux niveaux de concentration de standards de référence ou des contrôles positifs provenant d'un pool de plasma ou d'urine de volontaires traités), variait entre 1,5 et 4,1 %.

3.1.4.5 Détermination des niveaux biologiques

Les niveaux plasmatiques ont été exprimés en concentrations (pmol/ml). Les niveaux urinaires ont été exprimés soit en taux d'excrétion (pmol/h/kg pc) soit en concentrations ajustées pour la créatinine (µmol/mol créat.). La créatinine dans l'urine a été mesurée par la méthode de Jaffé, qui utilise l'acide picrique alcalin avec déprotéinisation (PAP test colorimétrique enzymatique de Boehringer Mannheim, Allemagne).

3.1.5 Détermination des paramètres toxicocinétiques

Comme première étape d'analyse, des paramètres toxicocinétiques de base ont été déterminés à partir des profils cinétiques plasmatiques et urinaires des métabolites de pyréthrinoïdes après exposition par voie orale. Pour ce faire, il a été considéré que, à la suite du dosage, un équilibre dynamique était rapidement atteint entre les niveaux tissulaires et plasmatiques de métabolites (que les niveaux plasmatiques et tissulaires venaient rapidement à évoluer en parallèle) et donc que le corps pouvait être représenté en utilisant un modèle à un seul compartiment avec une élimination de premier ordre (Renwick, 2008; Tornero-Velez et coll. 2012). Il a également été considéré, sur la base de la littérature, que le métabolisme de la perméthrine en *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA était quasi instantané (de l'ordre de minutes par rapport à des heures pour l'élimination). Les données ont donc été dérivées par ajustement, par la méthode des moindres carrés, de l'équation générale suivante aux données expérimentales observées (à l'aide de version 14.0.1.286 du logiciel Mathcad):

$$C(t) = Ae^{-k_{abs}.t} + Be^{-k_{elim}.t}$$

où

$C(t)$ est la concentration plasmatique en fonction du temps (ou du taux d'excrétion urinaire)

A et B sont les coefficients préexponentiels

k_{abs} et k_{elim} sont les coefficients de vitesse hybrides pour les phases d'absorption et d'élimination, respectivement.

Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}) ainsi que les demi-vies apparentes d'absorption ($\ln 2/k_{abs}$) et d'élimination ($\ln 2/k_{elim}$) ont également été déterminées.

À partir des profils temporels des concentrations plasmatiques (C), l'aire sous la courbe (*area under the curve* ou AUC), l'aire sous la courbe du premier moment (*area under the first moment curve* ou AUMC), le temps de résidence moyen (*mean residence time* ou MRT), la clairance plasmatique (CL) et le volume de distribution apparent (Vd) ont également été calculés. Les équations utilisées pour calculer ces paramètres sont:

$$AUC = \frac{1}{2} \sum_{\forall i} (t_i - t_{i+1}) [C(t_i) + C(t_{i+1})]$$

$$AUMC = \frac{1}{2} \sum_{\forall i} (t_i - t_{i+1}) [t_i C(t_i) + t_{i+1} C(t_{i+1})]$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$CL = \frac{\text{Dose absorbée (fraction de la dose administrée)}}{AUC}$$

$$Vd = \frac{CL}{k_{elim}}$$

3.1.6 Considérations éthiques

La participation des individus à cette étude se faisait sur une base volontaire. Les sujets désirant y participer ont dû signer un formulaire de consentement libre et éclairé, après avoir reçu toute l'information nécessaire concernant le projet. Chaque participant était libre de se retirer à tout moment s'il le désirait, sans aucun préjudice. Le protocole d'étude, le formulaire de consentement, ainsi que les autres documents pertinents ont été approuvés par le Comité d'éthique de la recherche en santé de l'Université de Montréal (certificat 12033-CERES-D). De plus, les doses d'expositions proposées ont été sélectionnées de façon à être sécuritaires et à ne pas induire d'effets néfastes chez les volontaires. Les signes et symptômes cliniques ont été suivis par du personnel médical certifié durant toutes les expériences. L'anonymat des sujets a aussi été respecté par une codification des échantillons.

3.2 Modélisation toxicocinétique

Dans le cadre d'un projet complémentaire subventionné par Santé Canada, les données de la littérature sur la cinétique de la cyperméthrine et de la perméthrine ont été utilisées pour l'élaboration d'un modèle toxicocinétique pour ces substances (Côté et coll. 2014). Toutefois, ces travaux ont permis de constater que les données humaines sur la cinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine étaient très limitées, ce qui engendrait des incertitudes dans les valeurs des paramètres du modèle développé (données cinétiques disponibles et manquantes décrites à la section 2.6).

À partir des données biologiques collectées chez les volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine dans le cadre du présent projet et décrites précédemment, les valeurs des paramètres du modèle toxicocinétique de Côté et coll. (2014), établies sur la base des données déjà publiées, ont pu être déterminées plus spécifiquement. Les différents ensembles de données de Woollen et coll. (1992) ont par la suite servi à l'évaluation du nouveau modèle ainsi que la détermination de paramètres spécifiques à l'absorption cutanée. Ces auteurs ont rapporté les profils temporels individuels des métabolites de la cyperméthrine, soit le *cis* et *trans*-DCCA, le 3-PBA, et l'acide 4-hydroxy-3-phénoxybenzoïque (4OH3PBA), dans l'urine de six volontaires sur une période de 120 h suivant soit une administration orale unique de 3,3 mg de cyperméthrine (ratio *trans:cis* de 50:50; dissous dans de l'éthanol et administré sur un cube de sucre) ou soit une application cutanée de 31 mg sur 800 cm² de peau (ratio *trans:cis* de 44:56; mélangé avec des tensioactifs et des agents humides, et dilué dans de l'huile de soja; zone d'application nettoyée 8 h après l'application) (4 des 6 sujets étaient les mêmes que pour l'administration par voie orale). Trois profils de volontaires de Woollen et coll. (1992) ont permis de simuler la cinétique cutanée (des mictions étaient manquantes pour les autres volontaires).

Le modèle spécifique à la perméthrine et à la cyperméthrine traduit, du point de vue mathématique, les déterminants essentiels de l'évolution temporelle du composé d'intérêt et de ses métabolites dans l'organisme humain et dans les excréta. Les différentes échelles de temps sur lesquelles se déroulent les processus biologiques critiques servent à établir la dynamique globale du système. Le modèle permet de relier la dose absorbée, la concentration sanguine et la mesure urinaire et ainsi de reconstruire les doses absorbées chez les travailleurs à partir de mesures dans les matrices biologiques accessibles telles que l'urine.

La structure du modèle développé est une amélioration des modèles compartimentaux classiques, car une signification biologique a été attribuée à chaque compartiment et l'accent a été mis sur le suivi du bilan massique. Étant donné que la modélisation vise essentiellement à prédire l'évolution temporelle des biomarqueurs urinaires, seuls les processus clés déterminant la cinétique d'excrétion des biomarqueurs avaient besoin d'être établis. Puisque l'accent est mis sur la surveillance biologique de l'exposition chez l'humain, l'approche utilisée consiste essentiellement à établir les valeurs des paramètres des modèles directement à partir de données humaines. Cette approche de modélisation toxicocinétique a été appliquée jusqu'à présent aux insecticides organophosphorés et aux carbamates suivants : le malathion, le parathion et le chlorpyrifos, et le carbaryl (Bouchard et coll. 2003, 2005, 2006, 2008; Gosselin et coll. 2005).

3.2.1 Représentation fonctionnelle du modèle

La représentation du modèle (description des compartiments du modèle et transferts intercompartimentaux) est présentée à la figure 4 et correspond à la description rapportée dans Côté et coll. (2014). La définition des paramètres du modèle est présentée au tableau 4. Essentiellement, les charges dans l'organisme, mais également dans les excréta (accumulation dans l'urine de la substance mère et/ou des métabolites, par exemple) ont été représentées par des compartiments. L'évolution de ces charges a été décrite mathématiquement par un système d'équations différentielles qui assure la conservation des masses en tout temps (annexe A). La distribution d'une substance et sa biotransformation ont ainsi été représentées par des passages d'un compartiment à l'autre à des taux proportionnels à la charge du compartiment source. Le taux de changements 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.

La cinétique des stéréoisomères *cis* et *trans* de la perméthrine et de la cyperméthrine, et de leurs métabolites a également été prise en considération lors du processus de modélisation. Puisqu'il existe deux formes isomériques de la perméthrine et de la cyperméthrine (*cis*- et *trans*-), l'évolution des charges de chaque forme a été représentée séparément, de même que les métabolites *cis*- et *trans*-DCCA résultant de la biotransformation des isomères respectifs du composé parent. Il a par ailleurs été considéré que le métabolite 3-PBA était généré par l'addition des *cis*- et *trans*-isomères de la perméthrine et de la cyperméthrine.

Des compartiments spécifiques, $D(t)$, $GI(t)$, $RT(t)$, ont été utilisés pour décrire les quantités de perméthrine ou de cyperméthrine disponibles à la surface de la peau, du tractus gastro-intestinal et des voies respiratoires, respectivement. Les charges tissulaires de perméthrine et de cyperméthrine rapidement en équilibre avec les charges sanguines ont été regroupées en un seul compartiment, $B_{cis}(t)$ ou $B_{trans}(t)$, étant donné que ces quantités évoluent en parallèle. Des compartiments de stockage de la perméthrine et de la cyperméthrine, $S_{cis}(t)$ et $S_{trans}(t)$, ont également été introduits dans le modèle pour décrire l'accumulation dans les lipides ou la liaison aux protéines tissulaires. Ces compartiments $S(t)$ ont été insérés dans le modèle pour tenir compte de l'élimination biphasique des métabolites de la cyperméthrine chez les volontaires exposés par voie orale. Des compartiments $M_{cis-DCCA}(t)$, $M_{trans-DCCA}(t)$ et $M_{3-PBA}(t)$ ont été utilisés pour représenter les charges corporelles des métabolites *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA. Les compartiments $U_{cis-DCCA}(t)$, $U_{trans-DCCA}(t)$ et $U_{3-PBA}(t)$ ont servi à représenter l'excrétion

cumulative de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA observée dans l'urine et $F_{cis-DCCA}(t)$, $F_{trans-DCCA}(t)$ et $F_{3-PBA}(t)$, l'excrétion fécale cumulative de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA ou 3-PBA.

La résolution des équations différentielles simulant la cinétique des composés parents et leurs métabolites dans le corps a permis de générer les fonctions mathématiques ($X_i(t)$) décrivant les profils temporels de ces molécules dans les différents compartiments.

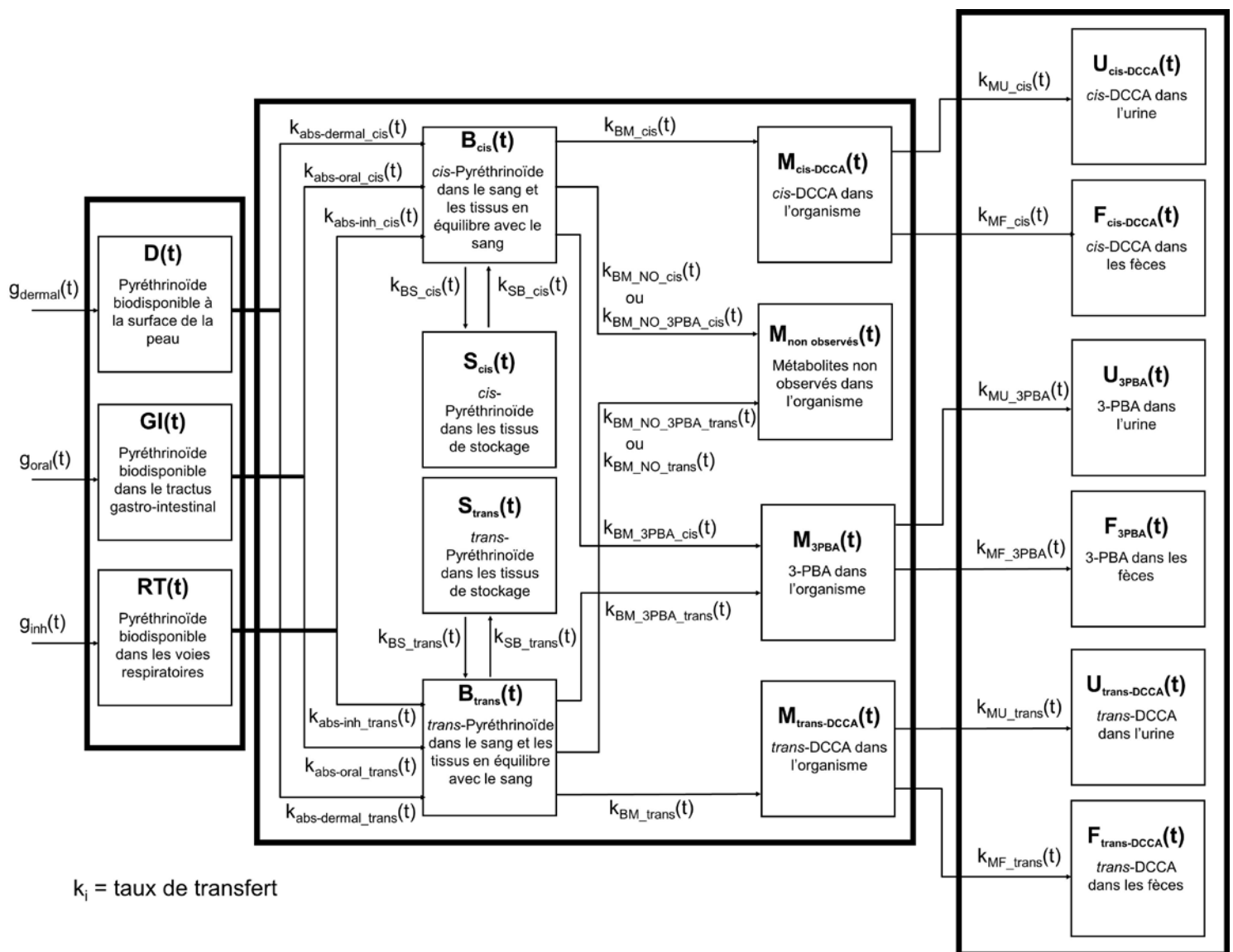


Figure 4. Modèle conceptuel de la cinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine.

Tableau 4. Description des symboles utilisés pour la représentation conceptuelle et fonctionnelle du modèle cinétique de la perméthrine, de la cyperméthrine et de leurs métabolites commun

Paramètre	Définition
$g_{oral}(t)$	Dose orale (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées
$g_{dermal}(t)$	Dose cutanée (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées
$g_{inh}(t)$	Dose d'inhalation (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées
$D(t)$	Quantités de <i>cis</i> - et <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (mol) disponibles à la surface de la peau en fonction du temps
$GI(t)$	Quantités de <i>cis</i> - et <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (mol) disponibles dans le tractus gastro-intestinal en fonction du temps
$R(t)$	Quantités de <i>cis</i> - et <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (mol) disponibles dans le tractus respiratoire en fonction du temps
$B_{cis}(t)$	Charge de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine (mol) dans le sang et les tissus dans un équilibre dynamique avec le sang en fonction du temps
$B_{trans}(t)$	Charge de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (mol) dans le sang et les tissus dans un équilibre dynamique avec le sang en fonction du temps
$S_{cis}(t)$	Charge de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine (mol) retenue dans les tissus (mol) en fonction du temps
$S_{trans}(t)$	Charge de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (mol) retenue dans les tissus (mol) en fonction du temps
$M_{cis-DCCA}(t)$	Charge corporelle de <i>cis</i> -DCCA (mol) en fonction du temps
$M_{trans-DCCA}(t)$	Charge corporelle de <i>trans</i> -DCCA (mol) en fonction du temps
$M_{3PBA}(t)$	Charge corporelle de 3-PBA (mol) en fonction du temps
$M_{not\ observed}(t)$	Charge corporelle des métabolites non observés (mol) en fonction du temps
$U_{cis-DCCA}(t)$	Quantités cumulatives de <i>cis</i> -DCCA dans l'urine (mol) en fonction du temps
$U_{trans-DCCA}(t)$	Quantités cumulatives de <i>trans</i> -DCCA dans l'urine (mol) en fonction du temps
$U_{3PBA}(t)$	Quantités cumulatives de 3-PBA dans l'urine (mol) en fonction du temps
$QU_{cis-DCCA}(t)$	Taux d'excrétion urinaire de <i>cis</i> -DCCA dans l'urine (mol) en fonction du temps = $M_{cis-DCCA}(t) \times k_{MU_cis}$
$QU_{trans-DCCA}(t)$	Taux d'excrétion urinaire de <i>trans</i> -DCCA dans l'urine (mol) en fonction du temps = $M_{trans-DCCA}(t) \times k_{MU_trans}$
$QU_{3PBA}(t)$	Taux d'excrétion urinaire de 3-PBA dans l'urine (mol) en fonction du temps = $M_{3PBA}(t) \times k_{MU_3PBA}$
$F_{cis-DCCA}(t)$	Quantités cumulatives de <i>cis</i> -DCCA dans les fèces (mol) en fonction du temps
$F_{trans-DCCA}(t)$	Quantités cumulatives de <i>trans</i> -DCCA dans les fèces (mol) en fonction du temps
$F_{3PBA}(t)$	Quantités cumulatives de 3-PBA dans les fèces (mol) en fonction du temps
$f_{abs_oral_cis}$	Fraction d'absorption orale de l'isomère <i>cis</i> de la perméthrine et cyperméthrine
$f_{abs_oral_trans}$	Fraction d'absorption orale de l'isomère <i>trans</i> de la perméthrine et cyperméthrine
$f_{abs_dermal_cis}$	Fraction d'absorption cutanée de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine
$f_{abs_dermal_trans}$	Fraction d'absorption cutanée de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine
$k_{abs_oral_cis}$	Taux d'absorption orale de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine (h^{-1})
$k_{abs_oral_trans}$	Taux d'absorption orale de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (h^{-1})
$k_{abs_dermal_cis}$	Taux d'absorption cutanée de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine (h^{-1})
$k_{abs_dermal_trans}$	Taux d'absorption cutanée de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (h^{-1})
$k_{abs_inh_cis}$	Taux d'absorption respiratoire de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine (h^{-1})
$k_{abs_inh_trans}$	Taux d'absorption respiratoire de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine (h^{-1})
k_{BS_cis}	Taux de transfert de <i>cis</i> -perméthrine du sang aux tissus (h^{-1})
k_{BS_trans}	Taux de transfert de <i>trans</i> -perméthrine du sang aux tissus de stockage (h^{-1})
k_{SB_cis}	Taux de transfert de <i>cis</i> -perméthrine des tissus de stockage au sang (h^{-1})
k_{SB_trans}	Taux de transfert de <i>trans</i> -perméthrine des tissus de stockage au sang (h^{-1})
k_{BM_cis}	Taux de biotransformation de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine en <i>cis</i> -DCCA (h^{-1})
k_{BM_trans}	Taux de biotransformation de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine en <i>trans</i> -DCCA (h^{-1})
$k_{BM_3PBA_cis}$	Taux de biotransformation de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine en 3-PBA (h^{-1})
$k_{BM_3PBA_trans}$	Taux de biotransformation de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine en 3-PBA (h^{-1})

Paramètre	Définition
$k_{BM_NO_cis}$	Taux de biotransformation de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine en métabolites non observés dérivés de la forme <i>cis</i> (h^{-1})
$k_{BM_NO_trans}$	Taux de biotransformation de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine en métabolites non observés dérivés de la forme <i>trans</i> (h^{-1})
$k_{BM_NO_3PBA_cis}$	Taux de biotransformation de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine en métabolites non observés dérivés de la forme <i>cis</i> -phénoxybenzoïque (h^{-1})
$k_{BM_NO_3PBA_trans}$	Taux de biotransformation de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine en métabolites non observés dérivés de la forme <i>trans</i> -phénoxybenzoïque (h^{-1})
k_{MU_cis}	Taux de transfert de <i>cis</i> -DCCA du corps vers l'urine (h^{-1})
k_{MU_trans}	Taux de transfert de <i>trans</i> -DCCA du corps vers l'urine (h^{-1})
k_{MU_3PBA}	Taux de transfert de 3-PBA du corps vers l'urine (h^{-1})
k_{MF_cis}	Taux de transfert de <i>cis</i> -DCCA du corps vers les fèces (h^{-1})
k_{MF_trans}	Taux de transfert de <i>trans</i> -DCCA du corps vers les fèces (h^{-1})
k_{MF_3PBA}	Taux de transfert de 3-PBA du corps vers les fèces (h^{-1})
$k_{metabolism_cis}$	Taux de biotransformation de <i>cis</i> -perméthrine ou cyperméthrine en 3-PBA ou <i>cis</i> -métabolite ($= k_{BM_cis} + k_{BM_NO_cis}$) (h^{-1})
$k_{metabolism_trans}$	Taux de biotransformation de <i>trans</i> -perméthrine ou cyperméthrine en 3-PBA ou <i>trans</i> -métabolite ($= k_{BM_trans} + k_{BM_NO_trans}$) (h^{-1})
k_{elim_cis}	Taux d'excrétion totale de <i>cis</i> -DCCA ($= (k_{MU_cis} + k_{MF_cis})$) (h^{-1})
k_{elim_trans}	Taux d'excrétion totale de <i>trans</i> -DCCA ($= (k_{MU_trans} + k_{MF_trans})$) (h^{-1})
k_{elim_3PBA}	Taux d'excrétion totale de 3-PBA ($= (k_{MU_3PBA} + k_{MF_3PBA})$) (h^{-1})
ω_{cis}	$k_{BM_cis} \times k_{MU_cis}$ (h^{-2})
ω_{trans}	$k_{BM_trans} \times k_{MU_trans}$ (h^{-2})
ω_{3PBA}	$k_{BM_3PBA} \times k_{MU_3PBA}$ (h^{-2})

3.2.2 Détermination des paramètres du modèle

Une programmation mathématique a été établie pour déterminer les paramètres du modèle, en utilisant le logiciel Mathcad (version 14.0.1.286) et le logiciel Microsoft Excel. Une séquence spécifique de détermination des valeurs a été programmée par itérations successives, en ajustant des fonctions mathématiques (par minimisation par la méthode des moindres carrés) aux profils temporels établis dans le présent projet chez les volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine. L'approche de détermination des paramètres est similaire à celle décrite dans Côté et coll. (2014).

Un des paramètres n'ayant pas pu être déterminé spécifiquement dans le modèle initial de Côté et coll. (2014) est la constante de transfert k_{MU} des métabolites du sang vers l'urine, puisque les profils sanguins n'étaient pas disponibles. Certains paramètres avaient donc dû être regroupés (notamment comme suit : $\omega = k_{BM} \cdot k_{MU}$; $\rho = k_{MU} + k_{MF}$; $k_{metabolisme} = k_{BM} + k_{BM_inconnu}$; voir tableau 4 pour la définition de ces paramètres). Les nouvelles données plasmatiques générées par la présente étude ont permis de remédier à cette limite et ces paramètres ont pu être estimés individuellement. En particulier, le paramètre k_{MU} a été établi à partir des profils plasmatique et urinaire de métabolites (soit le facteur multiplicatif entre ces profils). Pour ce faire, les concentrations de métabolites dans le plasma (en pmol/ml) ont d'abord été converties pour obtenir les quantités totales de métabolites dans le sang. Les volumes sanguins utilisés pour

la conversion étaient de 71 et 65 ml/kg pc pour les hommes et les femmes, respectivement (Martin et coll. 2006). Les taux d'excrétion urinaire en fonction du temps ont par ailleurs été utilisés pour la détermination de ce paramètre.

Plusieurs ensembles de valeurs paramétriques ont été déterminés par ajustement aux données de chacun des volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine ainsi qu'aux profils moyens. Ces ensembles de valeurs donnent tous de bons ajustements aux courbes expérimentales. Toutefois, au final, un seul ensemble de valeurs paramétriques a été retenu pour décrire chacun des profils (un pour chaque volontaire) ainsi qu'un profil représentant la moyenne des volontaires. Cet ensemble correspond à celui qui montrait le moins d'écart entre les valeurs des paramètres des différents volontaires et donnait le meilleur ajustement (« best-fit »). Ainsi, 14 ensembles de valeurs paramétriques ont été retenus (7 pour les profils d'exposition à la perméthrine et 7 pour les profils d'exposition à la cyperméthrine).

Parmi les autres paramètres redéfinis par cette nouvelle séquence, on retrouve aussi le coefficient d'absorption cutanée. L'expérience chez les volontaires réalisée dans le présent travail concernait seulement la voie orale, mais le jeu de données de Woollen et coll. (1992) était disponible pour déterminer la constante d'absorption cutanée, à partir des taux d'excrétion urinaire en fonction du temps. Encore une fois, l'ajustement aux profils individuels ($n = 3$ volontaires) ainsi qu'aux profils moyens a servi à établir une distribution de valeurs pour ce paramètre et la valeur donnant le meilleur ajustement (« best-fit ») a été retenue.

3.3 Étude terrain chez des travailleurs

Une étude a été réalisée chez des travailleurs après un épisode d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine. Outre la contribution à une meilleure caractérisation du milieu, cette partie complémentaire a permis de vérifier l'applicabilité du modèle pour reconstituer les doses journalières absorbées de ces pyréthrinoïdes à partir des profils temporels de biomarqueurs dans des matrices biologiques accessibles comme l'urine.

3.3.1 Conception de l'étude

Des travailleurs agricoles exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine ont été recrutés afin d'établir le profil temporel des métabolites dans leurs urines, soit le *cis*-DCCA, le *trans*-DCCA et le 3-PBA. Les travailleurs de la production maraîchère ont été visés *a priori*, puisque les pyréthrinoïdes sont largement utilisés dans ces champs. Étant donné que les pesticides sont aussi abondamment utilisés sur les animaux, les éleveurs ont également été ciblés, mais sans succès de recrutement. Après des communications répétées avec des travailleurs dans le milieu de l'élevage, il s'est avéré que ce milieu n'utilise que très peu les pyréthrinoïdes.

L'échantillon a donc inclus des individus de diverses cultures maraîchères (carottes, oignons, oignons verts, laitues, fines herbes) ainsi que du maïs sucré. Ces travailleurs étaient affectés à différentes tâches, c'est-à-dire qu'ils effectuaient des activités de préparation et d'application de perméthrine et de cyperméthrine ou des travaux subséquents dans des zones traitées avec ces pesticides. Un protocole similaire à celui utilisé par notre équipe dans une étude sur les fongicides et insecticides organophosphorés chez des travailleurs en arboriculture a été utilisé

(Bouchard et coll. 2006). Tous les travailleurs ont été exposés lors de conditions de travail usuelles.

3.3.2 Participation des travailleurs

Pour le recrutement des participants, une stratégie similaire à celle utilisée pour un projet sur le bruit et l'exposition aux organophosphorés a été suivie et a ciblé les travailleurs de la Montégérie. Avec l'aide des membres du comité de suivi, des producteurs agricoles du Québec ont été sollicités pour participer à cette étude sur les pyréthrinoïdes. Les travailleurs des entreprises agricoles de la Montégérie utilisant la perméthrine et la cyperméthrine ou exposés à ces substances dans leur milieu de travail et intéressés à participer à notre étude ont été rencontrés par un membre de notre équipe.

Les travailleurs recrutés ont été invités à effectuer une collecte urinaire (première urine complète du matin) avant un épisode d'exposition professionnelle à la perméthrine ou à la cyperméthrine afin d'établir le niveau de base d'exposition avant une saison d'application. La miction complète a été recueillie dans un même contenant. Dans un deuxième temps, toutes les mictions durant les trois jours suivant le début d'une période d'application de pesticides ou encore de manipulation dans une zone traitée ont été collectées. Chaque miction (ou collecte d'urine) a été recueillie dans un contenant différent et clairement identifié (date, heure, code d'individu). Cela a permis de déterminer l'absorption et l'élimination des pyréthrinoïdes chez les travailleurs ciblés après une période d'exposition.

Puisque ce protocole a impliqué des mesures répétées chez les travailleurs et donc la possibilité de 10 à 20 échantillons par individu, il a initialement été planifié de recruter une quarantaine de travailleurs, affectés à différentes tâches. Au total, 34 travailleurs exposés à la cyperméthrine (Ripcord 400) en milieu maraîcher ainsi que 12 travailleurs exposés à la perméthrine (Pounce[®]) en culture de maïs sucré ont été recrutés. La culture de maïs diffère de la culture maraîchère en raison de la hauteur des plants, augmentant potentiellement le contact avec les équipements de protection. Les travailleurs de différentes origines ethniques ont été inclus et il n'y avait pas de critères d'inclusion spécifiques en ce qui concerne le statut de fumeur, l'âge, le sexe, le statut socio-économique ou l'état de santé.

3.3.3 Considérations éthiques

Les mêmes considérations éthiques que celles présentées pour l'étude chez les volontaires ont été respectées. Le Comité d'éthique de la recherche en santé de l'Université de Montréal a approuvé le protocole, le questionnaire et les formulaires de consentement (certificat-12033 CERES-D). Tous les travailleurs ont été recrutés sur une base volontaire et ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude. Ils ont également été informés de leur droit de se retirer de l'étude en tout temps.

3.3.4 **Traitement et analyse des échantillons urinaires**

3.3.4.1 **Échantillonnage urinaire**

La collecte d'échantillons d'urine sériés a été menée chez des travailleurs affectés à différentes tâches, c'est-à-dire l'épandage du pesticide (y compris la préparation, le mélange et la pulvérisation), d'une part, et le désherbage ou des activités de récolte, d'autre part, après le délai de rentrée requis. L'échantillonnage a été effectué au cours de la période de la saison présumée être associée aux pires scénarios d'exposition. Les personnes recrutées ont été invitées à fournir : i) une première urine complète du matin pendant la période présaison, afin d'établir les niveaux de base d'exposition ainsi que ii) toutes les urines complètes avant et pendant une période typique de trois jours suivant un épisode d'application d'une formulation à base de cyperméthrine ou de perméthrine ou un travail dans les champs récemment traités.

Toutes les mictions ont été recueillies dans des bouteilles séparées de polypropylène Nalgene® de 1 litre, contenant du thymol pour réduire la croissance bactérienne. Les échantillons ont été conservés dans des glacières avec des sachets réfrigérants ou dans un réfrigérateur sur les lieux de travail. Ils ont ensuite été transportés au laboratoire de l'Université de Montréal par notre équipe, dans un délai de quelques heures suivant les collectes. Une fois au laboratoire, les volumes d'urine ont été mesurés et des aliquotes (trois tubes de 15 ml et deux contenant de 120 ml) ont été congelées à -20 °C jusqu'à l'analyse.

3.3.4.2 **Traitement des échantillons**

Des aliquotes de 5 ml d'urine de travailleur ont été enrichies avec 100 µl d'un mélange de standard interne de $^{13}\text{C}_2$ ^1D *trans*-DCCA et de $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA à une concentration de 1 nmol/ml. Cinq millilitres de tampon d'acétate de sodium (0,1 M, pH 5) ont été ajoutés et les échantillons d'urine ont été soumis à une hydrolyse enzymatique avec 12,5 µl de β-glucuronidase/arylsulfatase à 37 °C, pendant 16 h (toute la nuit). Les échantillons ont ensuite subi une extraction en phase solide (SPE) à l'aide de cartouches Sep-Pak C18 (Waters, Milford, MA, USA). Les cartouches ont d'abord été conditionnées avec 4 ml de méthanol puis 8 ml d'eau. Les urines ont été passées à travers les cartouches et rejetées. Les cartouches ont été lavées avec 8 ml d'eau. Les analytes ont été ensuite élués de la colonne avec 8 ml de méthanol et récupérées dans des tubes de verre de 10 ml. Le solvant a été évaporé à sec sous un léger jet d'azote à 35 °C. Les culots ont été remis en suspension dans 1 ml de méthanol et les échantillons ont été centrifugés pendant 30 secondes à 3400 rpm, puis transférés dans des flacons à HPLC pour analyse. Les métabolites ont été analysés par chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse quadripolaire à temps de vol (UHPLC/MS Q-ToF). Les fournisseurs de produits et réactifs étaient les mêmes que ceux retenus pour l'étude chez les volontaires.

3.3.4.3 **Analyse des échantillons**

Tout comme pour l'analyse des métabolites dans l'urine des volontaires, les échantillons ont été analysés par UHPLC/MS Q-ToF. Les conditions UHPLC étaient globalement les mêmes que

celles de l'étude chez les volontaires. Les analytes éluaient de la colonne aux temps 6 à 7 minutes postinjection dans le système. Les paramètres du spectromètre de masse ont toutefois été réoptimisés manuellement pour permettre la détection de basses concentrations d'analytes comme celles retrouvées à des niveaux environnementaux. Les conditions d'acquisition du signal (paramètres définis par le système) étaient comme suit : température du *sheath gas* (N₂) à 340 °C et du *sheath gas flow rate* à 10 l/min; pression du *nebulizer gas* à 50 psi; température du *drying gas* (N₂) à 365 °C et *drying gas flow rate* à 12 l/min; voltage du capillaire (V_{cap}) à 3000 V, *nozzle voltage* à 0 V, *fragmentor* à 75 V, *skimmer* à 65 V et *octopole* à 750 V. Les spectres ont par ailleurs été acquis à raison de trois spectres/seconde. Les masses m/z analysées étaient les mêmes que celles de l'étude clinique.

Néanmoins, lors du premier volet terrain chez des travailleurs en culture maraîchère, la méthode analytique utilisée a été optimisée pour la détection du 3-PBA, le métabolite le plus commun dans les études publiées et retrouvé en plus forte concentration. Lors du deuxième volet chez les travailleurs en culture du maïs, l'optimisation a été réalisée pour la détection du DCCA pour tenter d'accroître les limites de détection pour ce métabolite. Quatre paramètres du spectromètre de masse ont été modifiés, soit la source (« Dual JetStream Electrospray »), le *nozzle voltage* (1000 V), la température du *drying gas* (200 °C), la température du *sheath gas* (365 °C). Deux paramètres associés à la chromatographie ont aussi été modifiés, soit le débit (0,4 ml/min) et la température de la colonne (40 °C).

La quantification a été réalisée à partir des courbes d'étalonnage dans l'urine ou dans le plasma. Les concentrations de calibration étaient de 0, 25, 50, 100, 200, 350 et 500 pmol/ml d'extraits méthanoliques pour le *trans*-DCCA et 3-PBA et de 0, 7, 14, 29, 57, 100 et 143 pmol/ml pour le *cis*-DCCA. La concentration de standard interne a été fixée à 200 pmol/ml d'extraits méthanoliques. La stabilité des métabolites dans les extraits méthanoliques conservés à -20 °C a été estimée à un mois et la stabilité dans l'urine conservée à -20 °C a été évaluée à plus de trois mois.

3.3.4.4 Validation de la méthode analytique

La méthode optimisée pour l'analyse de faibles niveaux chez les travailleurs montrait des limites de détection (LOD) du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA de 0,1-0,2 µg/l d'urine (égale à 3 écarts-types du ratio réponse de blancs analysés sept fois sur différents jours divisé par la pente moyenne des courbes de calibration) (tableau 6). La variation intralot dans les résultats d'analyse de 10 réplicats d'échantillon d'urine dans les mêmes conditions de calibration et de réglage (échantillons de blancs enrichis à deux niveaux de concentration de standards de référence ou des échantillons contrôles positifs) était de 2,4 à 2,9 % (tableau 7). La variation interlots des analyses de 10 réplicats d'échantillon d'urine dans des conditions différentes de calibration et de réglage était de 5,8 à 7,7 %.

Pour chaque séquence d'analyses (lot d'analyses), des échantillons de contrôle de qualité ont été insérés (soit des contrôles positifs correspondant à des aliquotes d'un pool d'urine de volontaires traités ou des blancs d'urine enrichis à deux niveaux de concentration avec les standards de référence). Si la variation était de plus de 15 % par rapport à la valeur théorique, tous les échantillons de ce lot étaient réanalysés. Il y a donc, tout au plus, 15 % de la variabilité

interéchantillons ou individuelle qui puisse s'expliquer par des considérations techniques. Par ailleurs, l'ensemble des échantillons urinaires d'un même travailleur a été analysé à l'intérieur d'une même séquence (même lot), de sorte que la variation interlots n'avait qu'une portée restreinte sur les résultats. L'exactitude sur les masses de référence servant à la calibration instrumentale était également vérifiée quotidiennement et l'écart sur la masse attendue devait être inférieur à 2 ppm.

3.3.5 Questionnaire

Les travailleurs ont également été invités à remplir un questionnaire autoadministré, rédigé dans leur langue maternelle (français ou espagnol) (tableau 5). Le questionnaire a été rempli avant la saison ainsi qu'à chacun des trois jours de collectes urinaires qui ont suivi un épisode d'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes visés. Des renseignements personnels ont été recueillis (sexe, âge, origine ethnique, scolarité, état de santé général) ainsi que des informations sur leurs habitudes de vie (activité physique, usage domestique de produits à base de pesticides pyréthrinoïdes comme documenté à partir d'une liste préétablie, tabagisme ou exposition à la fumée secondaire, consommation d'alcool, de médicaments ou d'aliments pouvant contenir des résidus de pesticides). Des questions sur les conditions d'application des pesticides ciblés et les pratiques de travail ont aussi été incluses : formulation utilisée lors de l'application de l'ingrédient actif ciblé dans l'étude; moyen d'application; heures de début et de fin de quart de travail; temps consacré à la préparation, au mélange et à la pulvérisation des pesticides ciblés dans le cas des applicateurs ou temps passé dans une zone traitée pour les tâches associées au désherbage, à la récolte, au dépistage ou à la supervision; manipulation de plants ou de cultures traités; décontamination du matériel par les applicateurs; autres pesticides utilisés sur le terrain au cours de la période de l'étude; équipements de protection individuelle (survêtement en Tyvek, port ou non de gants, de masque...); hygiène personnelle après le travail (douche et lavage, changement ou manipulation des vêtements de travail). Ces renseignements ont permis de documenter certains déterminants des niveaux de biomarqueurs d'exposition observés ainsi que des facteurs de confusion potentiels, chez les travailleurs œuvrant dans leurs conditions de travail usuelles.

Tableau 5. Variables documentées par questionnaire chez les travailleurs

	Variable	Description
Informations physiologiques	Âge	Exprimé en années et traité en variable continue
	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 ² et traité en variable continue
	Symptôme	Nausée, maux de tête, crampes d'estomac, diarrhée, perte d'appétit, étourdissements et vertiges, transpiration, larmoiement, irritation de la peau, irritation des yeux, peau sèche, fatigue excessive
Données sociodémographiques	Scolarité	Primaire et secondaire ou cégep et université traité en dichotomique
	Ethnie	Origine ethnique du participant et de ses parents, traitée en variable dichotomique : caucasienne ou latine
Habitudes de vie	Activité	Type d'activités et fréquence
	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, heure d'administration, fréquence et dose pour tous les médicaments
Exposition domestique	Exposition directe	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) et traité en variable continue
Exposition professionnelle	Type de cultures	Laitue, oignons, oignons verts, carottes, fines herbes, maïs
	Durée de l'exposition	Période de préparation/mélange/application de cyperméthrine/perméthrine ou de travail dans la zone traitée, évaluée en variable continue
	Équipement de protection individuelle (ÉPI)	Type et % du temps porté durant la période d'exposition
	Tâche de travail	Traité en variable à deux catégories: préparation/mélange/application du pesticide et décontamination du matériel ou inspection des champs (supervision), désherbage et récolte
Échantillonnage	Temps de chaque miction	Pour établir le profil cinétique
	Perte d'urine	Perte complète ou partielle durant l'étude, date et heure

3.3.6 Analyse des données

3.3.6.1 Analyse des profils temporels de biomarqueurs d'exposition de chaque travailleur

Les profils temporels de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA urinaires à la suite d'un épisode d'exposition à la cyperméthrine ou à la perméthrine ont été évalués pour chacun des travailleurs et exprimés soit en concentration ajustée pour la créatinine ($\mu\text{mol}/\text{mol}$ créat.) soit en taux d'excrétion ($\text{pmol}/\text{h}/\text{kg}$ pc). Les quantités urinaires journalières ont également été déterminées (pmol/kg pc/j).

Sur la base des mesures répétées, la distribution des valeurs des différents métabolites dans l'urine d'un même individu a été établie en rapportant les moyennes géométriques, les médianes, les minimums et maximums ainsi que les 95^{es} centiles. Les concentrations urinaires des métabolites mesurées dans le présent projet ont ensuite été comparées aux niveaux biologiques correspondants (moyenne géométrique et 95^e centile) établis dans la population canadienne, âgée de 6 à 79 ans, dans le cadre de l'*Enquête canadienne sur les mesures de santé* (CHMS, 2013).

3.3.6.2 Excrétion urinaire journalière de *trans*-DCCA, de *cis*-DCCA et de 3-PBA, et comparaison avec des valeurs de référence biologiques

Pour chaque travailleur, les quantités journalières excrétées de métabolites ont par ailleurs été comparées à une valeur de référence biologique (VRB), selon une approche déjà utilisée par l'équipe (Berthet et coll. 2012a). Cette VRB a été établie à l'aide du modèle toxicocinétique développé et correspond à un niveau de métabolites urinaires équivalent à une exposition à la dose de référence (RfD) pour la perméthrine de $0,25 \text{ mg}/\text{kg}$ pc/j et pour la cyperméthrine de $0,1 \text{ mg}/\text{kg}$ pc/j (USA. EPA, 2006; 2009). Une dose absorbée a d'abord été établie à partir de cette RfD en considérant une fraction d'absorption orale de 0,8 selon le modèle toxicocinétique. Le scénario d'exposition a ensuite été fixé de façon à obtenir la VRB la plus conservatrice, en tenant compte de l'impact de la voie et de la durée d'exposition, ainsi que de la constante de vitesse d'absorption. Le plus faible taux d'absorption compatible avec les données expérimentales disponibles a donc été utilisé (taux d'absorption cutanée). Le niveau de base d'exposition en début de la journée de travail a par ailleurs été considéré comme négligeable. Avec ces conditions d'exposition, les quantités urinaires totales de métabolites au cours des 24 h suivant le début de ce scénario d'exposition, ajustées au poids corporel, ont été considérées comme des VRB (nmol/kg pc/j).

3.3.6.3 Simulation des profils temporels à l'aide du modèle toxicocinétique et reconstruction des doses journalières absorbées par chaque travailleur

En utilisant le modèle toxicocinétique, les profils temporels des métabolites urinaires chez les différents travailleurs ont été reproduits après le début de l'épisode d'exposition. Les doses journalières absorbées correspondantes ont ainsi été prédites chez les individus.

Pour reconstruire les doses absorbées, tous les scénarios d'exposition potentielle de chaque travailleur ont été considérés (différentes voies d'exposition, différents temps d'exposition), à

partir des réponses au questionnaire. Les expositions pouvaient être par voie orale, par inhalation ou par voie cutanée. Les doses résultant d'une exposition orale simple, trois fois par jour à heures fixes, ont également été évaluées (soit à 7, 12 et 18 h). Ce dernier scénario supposait que les expositions étaient inconnues. Ainsi, pour chaque période d'exposition, les doses absorbées ont pu être simulées et les niveaux de dose ont été prédits par ajustement des simulations du modèle aux profils d'excrétion urinaire observés. Une routine informatique a été créée à cet effet à l'aide du code « Visual Basic for Applications » (VBA) du logiciel Microsoft Excel 2010. La routine informatique effectue une recherche par itérations successives permettant de converger vers une valeur absorbée plausible au moment de chaque exposition potentielle, à partir des quantités de métabolites dans les urines des travailleurs. Les quantités de 3-PBA dans chaque échantillon urinaire collecté au cours des trois jours de suivi biologique ont initialement servi à la reconstruction des doses absorbées pour chaque travailleur. Les doses ont également été reconstruites en se basant sur les quantités dans la première urine du matin ainsi que la combinaison des quantités dans les urines du reste de la journée (jusqu'au soir). Toutes les reconstructions ont été réalisées avec les ensembles de valeurs paramétriques déterminées précédemment. Une fois les reconstructions effectuées pour chacun de ces ensembles, les meilleurs ajustements des simulations aux données expérimentales ont été retenus.

3.3.6.4 Analyse des déterminants des niveaux de biomarqueurs urinaires et de la variance intra- et intersujets de chaque biomarqueur

À partir des données obtenues chez les travailleurs ciblés œuvrant en cultures maraîchères et de modèles linéaires à effets mixtes (*linear mixed effects models* [MIXM]), les déterminants des niveaux de biomarqueurs urinaires d'exposition et la variance intra- et intersujets de chaque biomarqueur ont été évalués. 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 variables ordinales ont été traitées en continu. Puisque la supposition d'homogénéité et de normalité n'était pas respectée après analyse résiduelle, les niveaux de biomarqueurs d'exposition ainsi que l'âge ont été exprimés en valeurs log transformées pour obtenir une distribution quasi normale avec variance constante. Les niveaux de 3-PBA exprimés en concentrations ($\mu\text{mol/mol}$ créat.) ou en taux d'excrétion (pmol/h/kg pc) ont été considérés comme variable dépendante dans les modèles. Les métabolites urinaires *trans*-DCCA et *cis*-DCCA présentant des taux de détection plus faibles, n'ont pas été considérés dans ces analyses statistiques.

Les variables potentiellement confondantes considérées dans les modèles étaient l'âge (log variable continue en années), l'indice de masse corporelle (IMC en continu), le sexe (homme/femme), le tabagisme (oui/non), la consommation d'alcool (oui/non au cours de la période d'étude), la scolarité (primaire/secondaire ou collégial/universitaire), l'origine ethnique (caucasienne ou latine), la consommation de fruits, légumes et céréales (portion quotidienne moyenne sur trois jours en variable continue discrète selon le *Guide alimentaire canadien*). Par ailleurs, les déterminants potentiels des niveaux biologiques suivants ont été considérés : 1) taille de la ferme (exprimé en < ou > 50 employés); 2) tâche effectuée (désherbage / récolte / supervision / inspection ou application incluant préparation et mélange); 3) durée de l'exposition (en continu).

Les associations entre les facteurs potentiellement confondants ou les déterminants potentiels de l'exposition et les biomarqueurs d'exposition ont d'abord été évaluées dans des modèles univariés (variables explicatives considérées une à une dans les modèles). Les modèles multivariés ont ensuite été construits en insérant d'abord toutes les variables puis en retranchant de façon séquentielle celles qui ne contribuaient pas au modèle selon le critère d'information d'Akaike (AIC) (selon l'approche proposée par Zuur et coll. [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 21,0 logiciels (SPSS inc., Chicago). Le niveau de signification statistique pour les modèles multivariés finaux a été fixé à $p \leq 0,05$.

3.3.6.5 Simulation Monte-Carlo de l'impact d'un échantillonnage aléatoire avec une mesure unique sur la distribution des niveaux de biomarqueurs au sein d'un groupe de travailleurs

Considérant la disponibilité de mesures urinaires répétées pendant trois jours pour un ensemble de travailleurs de la culture maraîchère, un exercice de simulation de Monte-Carlo a été réalisé pour voir l'impact d'un échantillonnage aléatoire unique sur la distribution des niveaux de biomarqueurs d'exposition au sein d'un groupe de travailleurs. Cela peut être d'intérêt dans un contexte de suivi populationnel où les mesures de biomarqueurs d'exposition au sein d'un large groupe de travailleurs sont souvent réalisées sur la base de mesures ponctuelles.

Essentiellement, à partir des mesures biologiques sériées dans le groupe de travailleurs maraîchers évalué et la sélection aléatoire, pour chaque travailleur, d'une valeur ponctuelle à chaque itération, il a été vérifié si l'évaluation répétée de la distribution des résultats biologiques basés sur des mesures uniques avait tendance à donner des estimations similaires à la distribution de valeurs observées pour le groupe des travailleurs. En d'autres mots, le but était d'évaluer dans quelle mesure la réalisation de collecte urinaire unique pourrait avoir un impact sur la distribution biologique observée par rapport à plusieurs mesures. Considérant que l'ensemble de données incluait les valeurs biologiques provenant d'un groupe de plus de 30 travailleurs pour lesquels plus de 10 mesures répétées biologiques étaient disponibles, plusieurs combinaisons de mesures étaient possibles pour représenter la variabilité interindividuelle. Pour obtenir une estimation de toutes ces possibilités, des simulations de Monte-Carlo ont été effectuées à l'aide d'un programme créé sous « Visual Basic for Applications » (VBA) dans Microsoft Excel 2010 pour calculer les valeurs numériques en utilisant des procédés aléatoires (Thomas et coll. 1996). Dans un premier temps, une valeur donnée d'excrétion d'un travailleur a été choisie au hasard parmi toutes les valeurs obtenues. La sélection aléatoire a été menée de manière uniforme à partir des n valeurs de mesures biologiques d'un travailleur. Ensuite, une autre valeur a été choisie de manière aléatoire pour un deuxième profil de travailleur et ainsi de suite pour tous les travailleurs. Les valeurs des moyennes géométriques et des médianes ont ensuite été calculées pour l'ensemble des valeurs choisies parmi les profils de 34 travailleurs ainsi que les valeurs de 5^e et 95^e centiles. Ce processus a été répété, dans ce cas, 10 000 fois. Une fois cette étape itérative achevée, l'intervalle de confiance sur la tendance centrale, moyenne géométrique et médiane, a été déterminé.

4. RÉSULTATS

4.1 Étude cinétique contrôlée chez des volontaires

4.1.1 Profils temporels des biomarqueurs dans le plasma à la suite d'une exposition à la cyperméthrine

La figure 5 présente les profils temporels de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA dans le plasma de volontaires après ingestion de cyperméthrine (0,1 mg/kg pc de *trans/cis*: 58:42). Ces derniers évoluent en parallèle pour les trois métabolites. Après ingestion, une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA a été observée; les niveaux maximaux étant atteints en moyenne 5 à 7 h après l'administration.

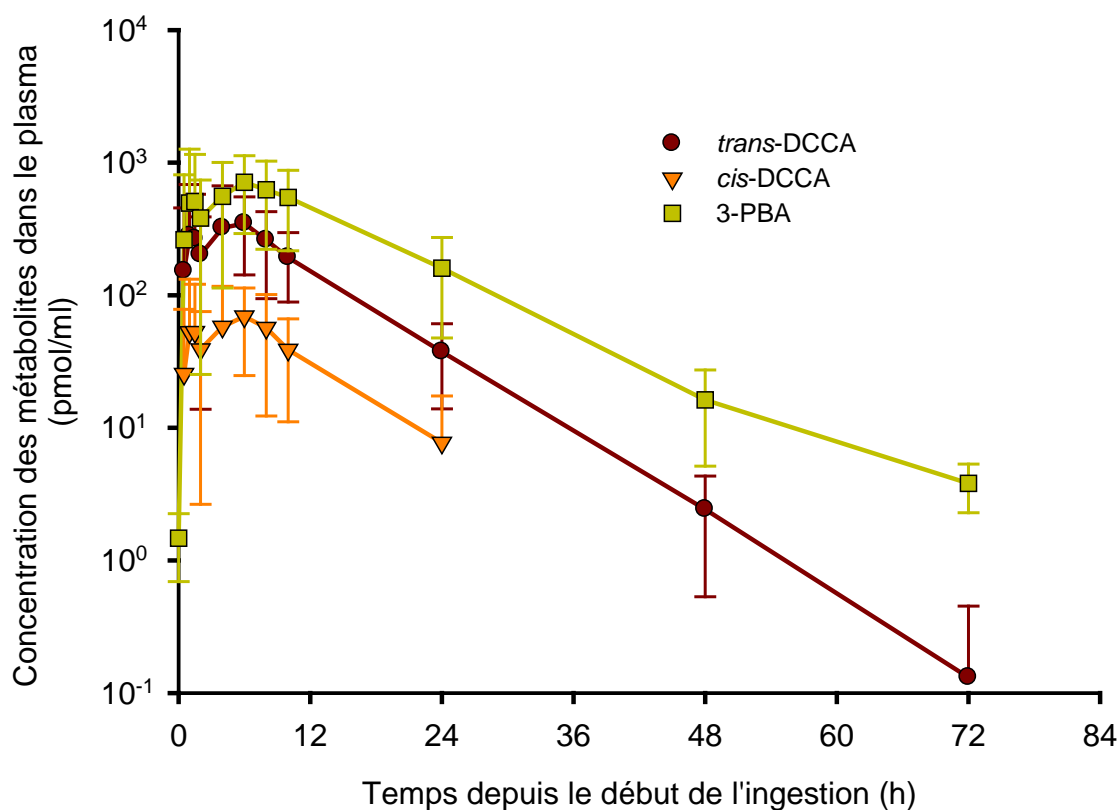


Figure 5. Profils temporels du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA dans le plasma de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) (n = 6).

Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types. Les valeurs étaient non détectables après 24 h pour le *cis*-DCCA.

4.1.2 Profils temporels des biomarqueurs dans le plasma à la suite d'une exposition à la perméthrine

La figure 6 présente les profils temporels de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA dans le plasma de volontaires après ingestion de perméthrine (0,1 mg/kg pc de *trans/cis*: 60/40) et montre l'évolution en parallèle des profils des trois métabolites. Après ingestion, une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA a été observée; les niveaux maximaux étant atteints en moyenne avant 7 h postdose.

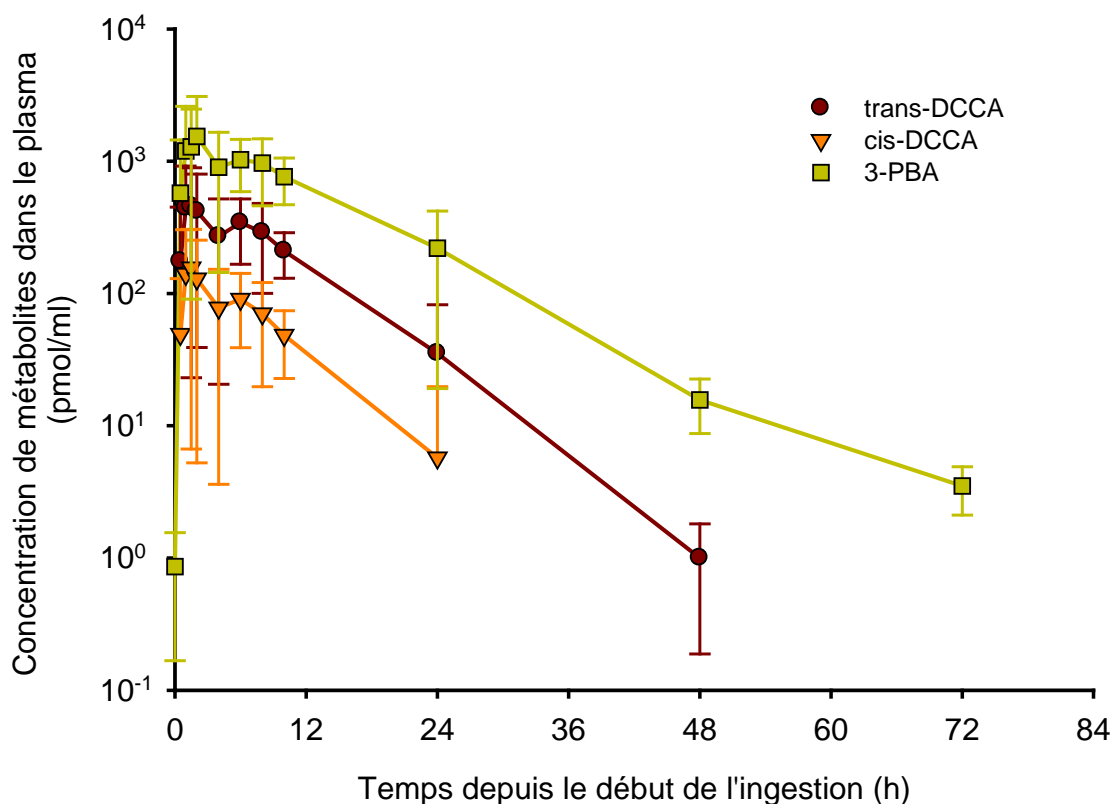


Figure 6. Profils temporels du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA dans le plasma de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de perméthrine (*trans/cis*: 60/40) ($n = 6$).

Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

4.1.3 Paramètres toxicocinétiques établis à partir des profils plasmatiques

La comparaison des paramètres toxicocinétiques établis à partir des profils plasmatiques de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA indique des valeurs de temps pour atteindre la concentration maximale (T_{max}), demi-vies d'absorption ($t_{1/2abs}$) et d'élimination ($t_{1/2elim}$) apparentes (déterminées à partir de k_{abs} et k_{elim}), temps de séjour moyen (MRT), clairance plasmatique (CL), volume de

distribution apparent (V_d), aire sous la courbe (AUC) et aire sous la courbe du premier moment (AUMC) similaires suivant une exposition à la cyperméthrine et à la perméthrine (tableau 6). En particulier, le MRT était similaire pour les trois métabolites et d'environ l'équivalent d'une journée de travail. Le V_d apparent (limite inférieure de l'estimation) était également relativement petit pour tous les métabolites, ce qui indique une distribution tissulaire limitée. Le *cis*-DCCA montrait une clairance plasmatique plus élevée que le *trans*-DCCA.

Tableau 6. Paramètres toxicocinétiques calculés à partir des profils temporels plasmatiques de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA chez des volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) ou de perméthrine (*trans/cis*: 60/40)

Paramètre toxicocinétique		Moyenne ^a ± SD (n = 6)			
		<i>trans</i> -DCCA	<i>cis</i> -DCCA	3-PBA	
Cyperméthrine	T _{max} (h)	5,0 ± 3,5	7,0 ± 8,6	7,7 ± 8,7	
	t _{1/2abs} apparente(h)	3,7 ± 2,3	3,2 ± 2,4	4,2 ± 3,1	
	t _{1/2elim} apparente (h)	5,1 ± 2,5	6,9 ± 8,1	9,2 ± 6,9	
	AUC [(nmol x h /l)/kg]	66,6 ± 21,6	23,5 ± 28,8	174,6 ± 43,1	
	AUMC [(nmol x h ² /l)/ kg]	645,3 ± 118,0	116,5 ± 55,4	2195,4 ± 764,7	
	MRT (h)	11,02 ± 5,12	10,44 ± 5,27	13,20 ± 5,80	
	CL (l/h)	Limite supérieure de l'estimé ^b	2,40 ± 1,17	10,86 ± 9,16	1,46 ± 0,42
		Limite inférieure de l'estimé ^c	1,01 ± 0,40	2,60 ± 1,67	0,38 ± 0,24
	V _d (l)	Limite supérieure de l'estimé ^b	20,68 ± 23,26	195,67 ± 389,39	22,72 ± 26,26
		Limite inférieure de l'estimé ^c	7,93 ± 6,63	36,86 ± 65,07	4,55 ± 2,84
Perméthrine	T _{max} (h)	7,0 ± 8,8	6,9 ± 8,9	7,5 ± 8,7	
	t _{1/2abs} apparente(h)	3,5 ± 2,8	2,4 ± 2,5	3,6 ± 3,0	
	t _{1/2elim} apparente (h)	7,1 ± 8,1	6,2 ± 8,4	6,5 ± 0,4	
	AUC [(nmol x h /l)/kg]	73,9 ± 26,7	35,3 ± 46,9	280,4 ± 73,4	
	AUMC [(nmol x h ² /l)/ kg]	612,8 ± 174,0	128,6 ± 48,1	2968,7 ± 515,0	
	MRT (h)	9,29 ± 4,99	8,04 ± 5,45	11,66 ± 5,38	
	CL (l/h)	Limite supérieure de l'estimé ^b	2,33 ± 0,89	6,39 ± 2,45	0,98 ± 0,30
		Limite inférieure de l'estimé ^c	0,98 ± 0,37	1,60 ± 0,62	0,41 ± 0,13
	V _d (l)	Limite supérieure de l'estimé ^b	31,41 ± 49	72,99 ± 125,07	9,18 ± 2,76
		Limite inférieure de l'estimé ^c	12,35 ± 18,50	17,32 ± 29,06	3,90 ± 1,35

^a Représente la moyenne ± écart-type des valeurs des paramètres toxicocinétiques, dérivées à partir des profils individuels.

^b Les limites supérieures de l'estimé de la clairance (CL) et du volume de distribution (V_d) des métabolites dans le plasma ont été calculées en considérant que la dose absorbée était égale à la dose d'exposition (*c.-à-d.*, une fraction d'absorption de 1).

^c Les limites inférieures de l'estimé de la clairance (CL) et du volume de distribution (V_d) des métabolites dans le plasma ont été calculées en considérant que la dose absorbée était égale aux quantités molaires totales de *cis*-DCCA, de *trans*-DCCA ou de 3-PBA excrétées dans l'urine.

4.1.4 Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine à la suite d'une exposition à la cyperméthrine

La figure 7 illustre les profils temporels des taux d'excrétion urinaires de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA après ingestion de cyperméthrine. Comme attendu, ces profils évoluent en parallèle avec les profils sanguins. Les taux maximaux ont été observés en moyenne 8-9 h suivant l'ingestion avec des demi-vies apparentes d'élimination moyenne de 6,3 à 6,4 h pour tous les métabolites, confirmant que leurs profils temporels sont similaires.

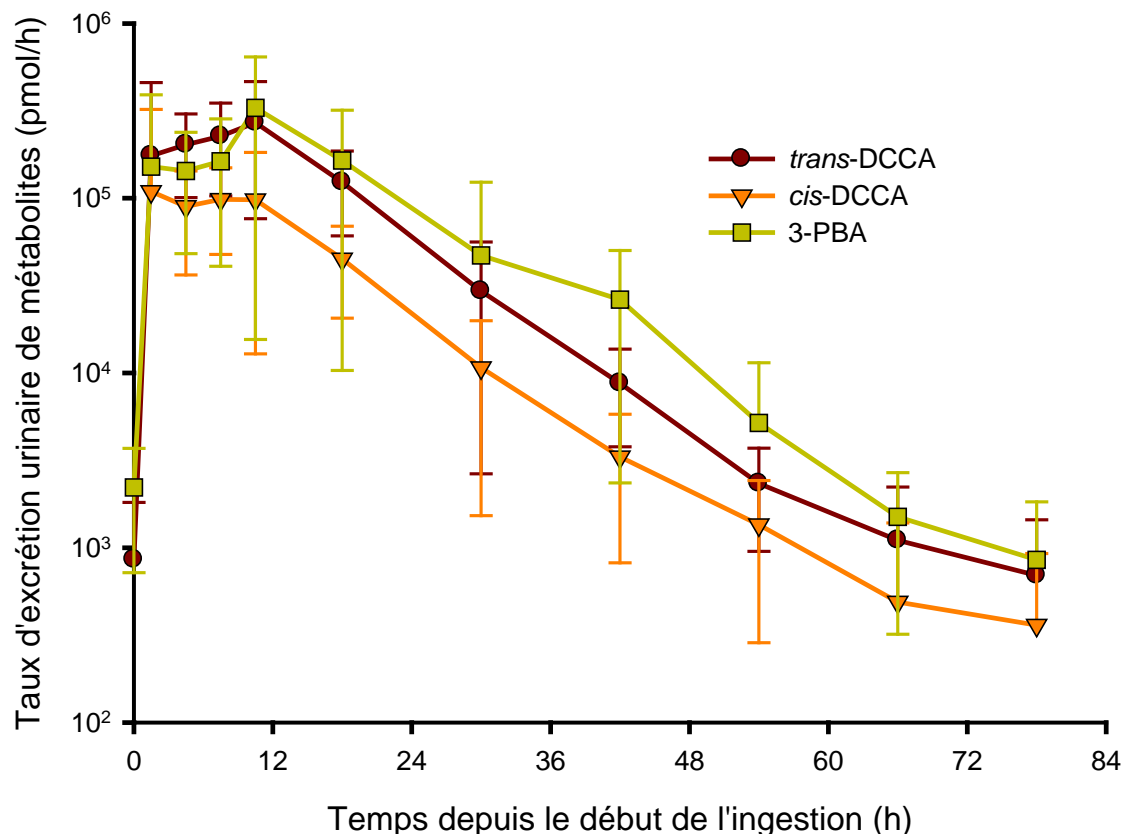


Figure 7. Profils temporels des taux d'excrétion du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA dans l'urine de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) (n = 6).

Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

4.1.5 Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine à la suite d'une exposition à la perméthrine

La figure 8 présente les profils temporels des taux d'excrétion urinaires de *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA après ingestion de perméthrine. Encore une fois, ces profils évoluent en parallèle avec les profils sanguins. Les pics d'excrétion ont été observés en moyenne 8 h suivant l'ingestion et les demi-vies d'élimination moyenne apparentes variaient entre 4,5 et 5,7 h pour

tous les métabolites, indiquant que les profils temporels étaient similaires pour ces trois métabolites.

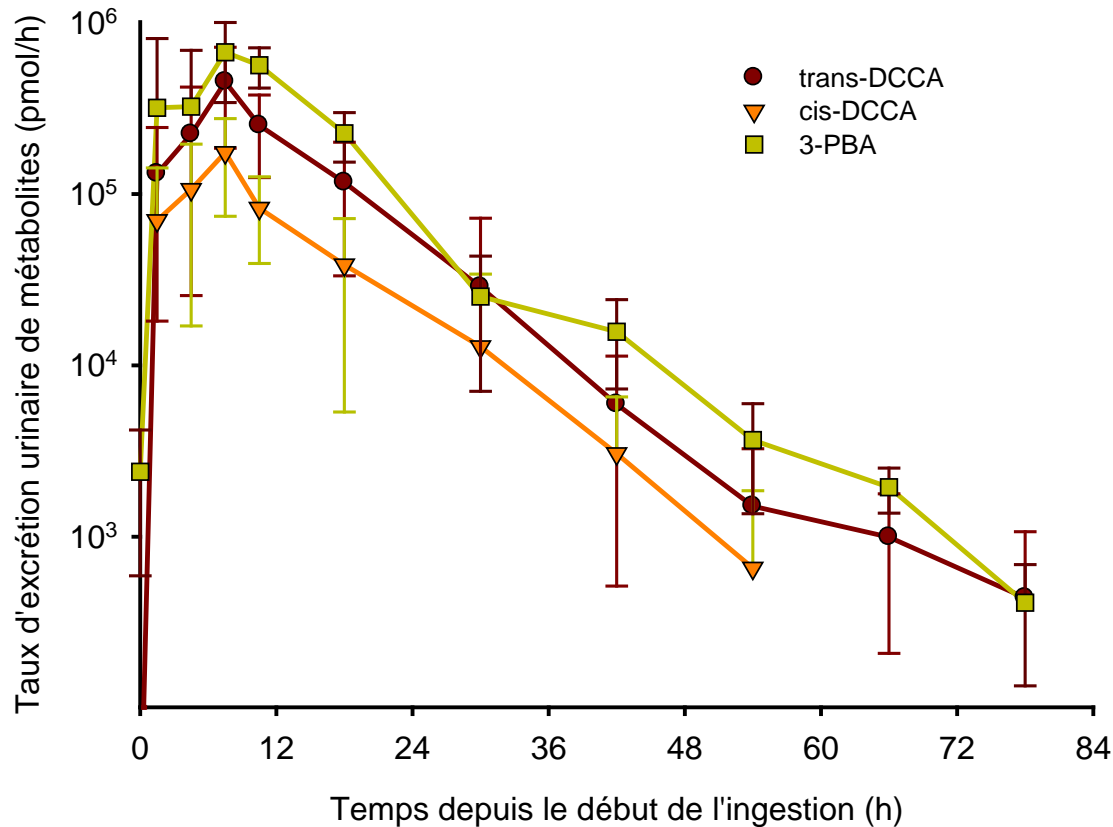


Figure 8. Profils temporels des taux d'excrétion du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA dans l'urine de volontaires suivant l'administration orale de 0,1 mg/kg pc de perméthrine (*trans/cis*: 60:40) (n = 6).

Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

Le tableau 7 confirme aussi que les paramètres toxicocinétiques (T_{max} , $t_{1/2abs}$ et $t_{1/2elim}$) dérivés à partir des profils temporels des taux d'excrétion de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA étaient similaires à ceux obtenus à partir des profils plasmatiques, aussi bien après administration de cyperméthrine que de perméthrine. Toutefois, pour les trois métabolites, les concentrations plasmatiques étaient environ 2,4-7 fois plus élevées que les taux d'excrétion urinaire, ce qui indique que le taux de transfert des métabolites du plasma vers l'urine était d'environ 0,143 à 0,411/h, correspondant à une demi-vie de $\approx 1,7-4,8$ h.

Tableau 7. Comparaison des paramètres toxicocinétiques établis à partir des profils plasmatiques et des taux d'excrétion urinaire de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) ou de perméthrine (*trans/cis*: 60/40)

		Moyenne \pm SD ^a (n = 6)					
		<i>trans</i> -DCCA		<i>cis</i> -DCCA		3-PBA	
		<i>Plasma</i>	<i>Urine</i>	<i>Plasma</i>	<i>Urine</i>	<i>Plasma</i>	<i>Urine</i>
Cyperméthrine	T _{max} (h)	5,0 \pm 3,5	7,8 \pm 5,9	7,0 \pm 8,6	8,8 \pm 5,7	7,7 \pm 8,7	9,3 \pm 5,7
	Demi-vie d'absorption apparente (h)	3,7 \pm 2,3	3,0 \pm 2,6 ^b	3,2 \pm 2,4	3,1 \pm 2,3 ^b	4,2 \pm 3,1	3,7 \pm 2,6 ^b
	Demi-vie d'élimination apparente (h)	5,1 \pm 2,5	6,3 \pm 0,3	6,9 \pm 8,1	6,4 \pm 1,6	9,2 \pm 6,9	6,4 \pm 0,7
Perméthrine	T _{max} (h)	7,0 \pm 8,8	8,3 \pm 5,0	6,9 \pm 8,9	8,3 \pm 5,0	7,5 \pm 8,7	8,3 \pm 5,3
	Demi-vie d'absorption apparente (h)	3,5 \pm 2,8	2,6 \pm 1,8 ^b	2,4 \pm 2,5	2,9 \pm 2,1 ^b	3,6 \pm 3,0	2,8 \pm 1,9 ^b
	Demi-vie d'élimination apparente (h)	7,1 \pm 8,1	5,4 \pm 0,9	6,2 \pm 8,4	4,5 \pm 1,7	6,5 \pm 0,4	5,7 \pm 0,5

^a Représente la moyenne \pm écart-type des valeurs des paramètres toxicocinétiques, dérivées à partir des profils individuels.

^b Considère un équilibre entre les niveaux plasmatiques et les niveaux urinaires. Le parallélisme entre les profils des concentrations sanguines de métabolites et les profils de leur taux d'excrétion urinaire montre que le rein est en équilibre avec le sang. Les profils urinaires reflètent donc les profils sanguins; les niveaux maximums observés sont ainsi régis par les différences entre les vitesses d'absorption et d'élimination du compartiment sanguin.

4.1.6 Comparaison entre l'excrétion urinaire de cyperméthrine et de perméthrine

Le tableau 8 montre que les profils temporels détaillés des métabolites dans l'urine étaient similaires après une exposition à la cyperméthrine et à la perméthrine. Cela est également visible à partir de la figure 9 qui présente les profils d'excrétion cumulative pour les trois métabolites de ces deux pyréthrinoides.

Tableau 8. Comparaison des profils d'excrétion urinaire du *cis*-DCCA, *trans*-DCCA et 3-PBA ($\mu\text{mol/mol creat.}$) chez des volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) ou de perméthrine (*trans/cis*: 60:40) (n=6 par groupe)

Temps médian après ingestion (h)	Excrétion des métabolites ($\mu\text{mol/mol creat.}$)					
	Moyenne \pm SD					
	<i>trans</i> -DCCA		<i>cis</i> -DCCA		3-PBA	
	Perméthrine	Cyperméthrine	Perméthrine	Cyperméthrine	Perméthrine	Cyperméthrine
0	0,07 \pm 0,16	0,55 \pm 0,56	ND ^a	ND	0,74 \pm 0,58	0,60 \pm 0,41
1,5	193 \pm 166	198 \pm 312	102 \pm 100	124 \pm 231	561 \pm 962	181 \pm 270
4,5	558 \pm 499	409 \pm 384	281 \pm 272	198 \pm 222	679 \pm 732	265 \pm 193
7,5	52,7 \pm 280	386 \pm 213	208 \pm 110	169 \pm 86,0	880 \pm 562	277 \pm 204
10,5	359 \pm 191	303 \pm 224	123 \pm 67,6	110 \pm 74,8	984 \pm 167	268 \pm 154
18	193 \pm 91,5	291 \pm 185	61,8 \pm 40,2	114 \pm 99,9	426 \pm 170	319 \pm 155
30	41,4 \pm 54,8	48,0 \pm 37,4	18,5 \pm 27,0	17,6 \pm 12,6	37,3 \pm 18,2	74,0 \pm 112
42	10,2 \pm 7,92	11,6 \pm 6,33	5,09 \pm 5,12	4,54 \pm 4,08	27,8 \pm 14,0	33,1 \pm 26,4
54	2,32 \pm 1,95	3,31 \pm 1,72	0,94 \pm 1,38	1,92 \pm 1,52	6,45 \pm 3,62	7,40 \pm 8,28
66	1,36 \pm 1,03	1,72 \pm 1,47	ND	0,72 \pm 1,22	2,92 \pm 0,89	2,46 \pm 1,36
78	0,72 \pm 1,14	1,23 \pm 1,41	ND	0,49 \pm 0,78	0,69 \pm 0,49	1,45 \pm 1,52

^a ND = non détecté (sous la LOD).

Après administration de cyperméthrine, en moyenne sur une base molaire, 27 % de la dose de *trans/cis*-cyperméthrine (58:42) ont été retrouvés dans l'urine sous forme de 3-PBA au cours des 84 h postdose comparé à 36 % pour la somme des formes *cis*- et *trans*-DCCA (tableau 8). Après administration de perméthrine, 46 % de la dose de *trans/cis*-perméthrine (60:40) ont été retrouvés dans l'urine sous forme de 3-PBA au cours des 84 h postdose comparé à 36 % pour la somme des formes *cis*- et *trans*-DCCA (tableau 9).

Si on considère le ratio de *trans/cis*-perméthrine et de *trans/cis*-cyperméthrine dans la formulation administrée, il ressort que les pourcentages molaires moyens de la dose administrée de la forme *trans*-, retrouvée sous forme de *trans*-DCCA dans l'urine, ainsi que de la forme *cis*-, excrétée sous forme de *cis*-DCCA, étaient similaires suivant l'ingestion de cyperméthrine et de perméthrine (en moyenne 44 et 26 % pour la cyperméthrine et 43 et 26 % pour la perméthrine). Pour le 3-PBA, les valeurs moyennes correspondantes étaient légèrement plus faibles après ingestion de cyperméthrine comparativement au dosage de la perméthrine (27 et 46 %, respectivement), mais cela peut être expliqué par la variabilité (écarts-types de 17 et 21 %, respectivement), puisque les AUMC moyens obtenus à partir des courbes plasmatiques étaient similaires après administration de cyperméthrine et de perméthrine.

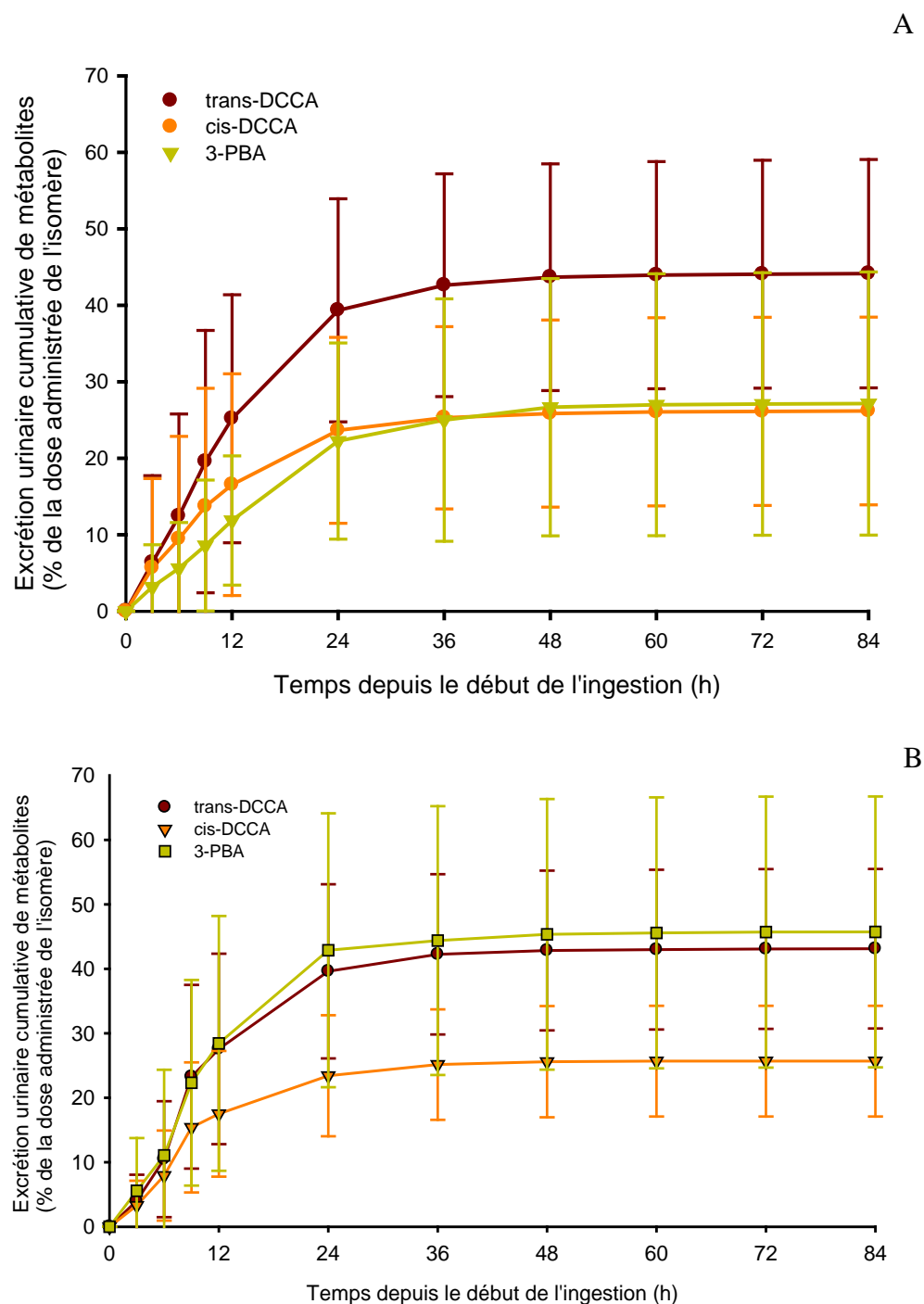


Figure 9. Profils d'excrétion urinaire cumulative de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA (en % molaire de la dose administrée), chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) (A) ou de perméthrine (*trans/cis*: 60:40) (B) (n=6).

Les valeurs de *trans*-DCCA et *cis*-DCCA sont exprimées en % de *trans*-(cy)perméthrine et *cis*-(cy)perméthrine administré. Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

Tableau 9. Comparaison des paramètres toxicocinétiques établis à partir des profils de l'excrétion urinaire cumulative de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) et de perméthrine (*trans/cis*: 60:40)

		Moyenne \pm SD ^a (n = 6)		
		<i>trans</i> -DCCA	<i>cis</i> -DCCA	3-PBA
Cyperméthrine	Fraction excrétée (% molaire de la dose totale) ^b	25,4 \pm 8,8	11,0 \pm 5,2	27,2 \pm 17,2
	Fraction excrétée (% molaire de la dose d'isomère) ^c	43,9 \pm 15,2	26,2 \pm 12,3	27,2 \pm 17,2
Perméthrine	Fraction excrétée (% molaire de la dose totale) ^b	25,9 \pm 7,4	10,3 \pm 3,4	45,7 \pm 21,0
	Fraction excrétée (% molaire de la dose d'isomère) ^c	43,1 \pm 12,4	25,7 \pm 8,6	45,7 \pm 21,0

^a Représente la moyenne \pm écart-type des valeurs des paramètres toxicocinétiques dérivées à partir des profils individuels.

^b Représente le pourcentage molaire de la dose totale administrée de cyperméthrine ou de perméthrine excrétée dans l'urine sous forme de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA.

^c Représente le pourcentage molaire de la dose totale administrée de l'isomère de cyperméthrine (*trans/cis*: 58:42) ou de perméthrine (*trans/cis*: 60:40), excrétée dans l'urine sous forme de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA.

4.2 Modélisation toxicocinétique et valeurs paramétriques établies à partir des données cinétiques chez les volontaires

La modélisation des données cinétiques chez les volontaires exposés a conduit à l'estimation des valeurs paramétriques de la cyperméthrine et de la perméthrine présentées aux tableaux 10 à 13. Les tableaux 10 et 11 présentent les valeurs de la constante de transfert des métabolites du sang vers l'urine (k_{MU}). Elles ont été déterminées à partir des profils temporels individuels et moyens chez les volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine dans le présent projet. Ce paramètre influence largement l'ensemble des valeurs des paramètres retenues dans le modèle pour simuler les données associées à l'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine (tableaux 12 et 13). Ces nouvelles valeurs paramétriques ont permis un très bon ajustement aux données expérimentales recueillies dans le présent projet chez les volontaires exposés par voie orale à la cyperméthrine et à la perméthrine. En utilisant les paramètres de l'absorption cutanée du tableau 14, ces nouvelles valeurs paramétriques ont également permis un très bon ajustement aux profils urinaires du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA disponibles dans l'étude de Woollen et coll. (1992) chez des volontaires exposés par voie cutanée à la cyperméthrine.

En utilisant les valeurs des paramètres décrites aux tableaux 12 et 13, le modèle a aussi fourni un très bon ajustement à un jeu de données indépendantes disponibles, soit l'ensemble des données de Woollen et coll. (1992) sur les profils urinaires du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA chez les individus exposés par voie orale à la cyperméthrine.

Tableau 10. Détermination des valeurs paramétriques (intervalle des valeurs possibles) de la constante de transfert des métabolites du sang vers l'urine (k_{MU}), établies à partir des données obtenues chez les volontaires exposés à la cyperméthrine.

Cyperméthrine						
Profil	<i>trans</i> -DCCA		<i>cis</i> -DCCA		3-PBA	
	k_{MU} (h^{-1})		k_{MU} (h^{-1})		k_{MU} (h^{-1})	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Volontaire 1	0,13	0,38	0,24	0,76	0,09	0,26
Volontaire 2	0,24	0,69	0,69	2,77	0,13	0,38
Volontaire 3	0,04	0,12	0,11	0,33	0,02	0,06
Volontaire 4	0,17	0,49	0,33	1,04	0,06	0,16
Volontaire 5	0,23	0,83	0,92	4,16	0,05	0,13
Volontaire 6	0,05	0,13	0,10	0,29	0,01	0,04
Moyenne ^a	0,12	0,33	0,19	0,64	0,06	0,18

^a Estimation du paramètre k_{MU} à partir du profil moyen des volontaires exposés à la cyperméthrine.

Tableau 11. Détermination des valeurs paramétriques (intervalle des valeurs possibles) de la constante de transfert des métabolites du sang vers l'urine (k_{MU}), établies à partir des données obtenues chez les volontaires exposés à la perméthrine.

Perméthrine						
Profil	<i>trans</i> -DCCA		<i>cis</i> -DCCA		3-PBA	
	k_{MU} (h^{-1})		k_{MU} (h^{-1})		k_{MU} (h^{-1})	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Volontaire 1	0,19	0,64	0,23	0,92	0,06	0,16
Volontaire 2	0,15	0,44	0,20	0,55	0,06	0,16
Volontaire 3	0,03	0,08	0,05	0,13	0,06	0,16
Volontaire 4	0,11	0,31	0,15	0,44	0,04	0,12
Volontaire 5	0,16	0,46	0,22	0,76	0,07	0,21
Volontaire 6	0,17	0,49	0,18	0,52	0,07	0,19
Moyenne ^a	0,13	0,38	0,13	0,44	0,06	0,17

^a Estimation du paramètre k_{MU} à partir du profil moyen des volontaires exposés à la perméthrine.

Tableau 12. Valeurs des constantes du modèle, déterminées à partir des données expérimentales sur les profils urinaires des métabolites chez les volontaires exposés par voie orale à la cyperméthrine

Cyperméthrine								
Profil	<i>trans-/cis-DCCA</i>						3-PBA	
	k_{abs} (h ⁻¹)	k_{BS} (h ⁻¹)	k_{SB} (h ⁻¹)	$k_{métabolisme}$ (h ⁻¹)	ρ (h ⁻¹)	ω (h ⁻²)	ρ (h ⁻¹)	ω (h ⁻²)
Volontaire 1	0,27 / 0,25	8,31 / 3,19	0,29 / 0,19	3,78 / 1,98	0,18 / 0,25	7,33E-03 / 1,27E-02	0,13	2,39E-03
Volontaire 2	4,15 / 1,98	3,46 / 0,51	0,18 / 0,09	4,62 / 1,43	0,32 / 0,84	7,62E-03 / 1,09E-03	0,17	5,79E-03
Volontaire 3	2,77 / 1,66	2,07 / 0,67	0,19 / 0,18	1,98 / 1,34	0,29 / 0,19	1,96E-02 / 6,70E-03	0,24	4,15E-03
Volontaire 4	0,92 / 0,14	8,31 / 2,59	0,26 / 0,25	3,78 / 2,59	0,18 / 0,50	3,27E-03 / 5,32E-02	0,16	1,09E-03
Volontaire 5	0,14 / 0,13	41,5 / 41,5	0,20 / 0,13	20,7 / 13,8	0,23 / 1,01	5,92E-03 / 7,62E-03	0,31	5,08E-03
Volontaire 6	0,63 / 0,59	20,7 / 1,38	0,13 / 0,01	41,5 / 20,7	0,17 / 0,09	3,09E-02 / 2,22E-03	0,13	5,30E-03
Moyenne ^a	0,59 / 0,37	6,93 / 1,12	0,27 / 0,12	3,78 / 1,98	0,20 / 0,19	4,74E-02 / 2,94E-03	0,09	1,02E-02

^a Détermination des paramètres à partir du profil moyen des volontaires exposés à la cyperméthrine.

Tableau 13. Valeurs des constantes du modèle, déterminées à partir des données expérimentales sur les profils urinaires des métabolites chez les volontaires exposés par voie orale à la perméthrine.

Perméthrine								
Profil	<i>trans-/cis-DCCA</i>						3-PBA	
	k_{abs} (h ⁻¹)	k_{BS} (h ⁻¹)	k_{SB} (h ⁻¹)	$k_{métabolisme}$ (h ⁻¹)	ρ (h ⁻¹)	ω (h ⁻²)	ρ (h ⁻¹)	ω (h ⁻²)
Volontaire 1	0,17 / 0,17	41,5 / 41,5	0,16 / 0,16	41,5 / 20,7	0,20 / 0,23	7,17E-02 / 2,59E-02	0,13	2,39E-03
Volontaire 2	2,07 / 1,18	0,68 / 0,35	0,15 / 0,12	1,22 / 1,01	0,22 / 0,24	3,80E-03 / 2,32E-03	0,17	5,79E-03
Volontaire 3	0,34 / 0,25	0,08 / 0,13	0,06 / 0,05	1,98 / 1,34	0,17 / 0,39	2,07E-03 / 2,28E-03	0,24	4,15E-03
Volontaire 4	2,77 / 1,03	1,98 / 0,54	0,39 / 0,27	1,98 / 1,59	0,24 / 0,34	5,49E-03 / 3,33E-03	0,16	1,09E-03
Volontaire 5	0,51 / 0,19	3,46 / 0,52	0,18 / 0,18	3,19 / 1,59	0,20 / 0,23	6,11E-03 / 1,88E-03	0,31	5,08E-03
Volontaire 6	4,15 / 0,69	2,07 / 0,46	0,19 / 0,12	1,98 / 1,66	0,35 / 0,19	5,85E-03 / 1,37E-03	0,13	5,30E-03
Moyenne ^a	0,33 / 0,31	5,94 / 0,18	0,08 / 0,06	41,5 / 3,78	0,13 / 0,13	5,53E-02 / 2,98E-03	0,09	1,02E-02

^a Détermination des paramètres à partir du profil moyen des volontaires exposés à la perméthrine.

Tableau 14. Détermination de la constante d'absorption cutanée à partir des données expérimentales de Woollen et coll. (1992) sur les profils urinaires des métabolites chez des volontaires exposés par voie cutanée à la cyperméthrine

Profil	<i>trans-/cis</i> -cyperméthrine	
	k_{abs} (h ⁻¹)	Fraction d'absorption (%)
Volontaire 1	0,10 / 0,09	0,61 / 0,82
Volontaire 2	0,04 / 0,05	1,21 / 1,93
Volontaire 3	0,06 / 0,05	1,18 / 1,86
Moyenne ^a	0,06 / 0,07	0,80 / 1,22

^a Détermination des paramètres à partir du profil moyen des volontaires exposés à la cyperméthrine.

4.3 Étude cinétique chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine

4.3.1 Caractéristiques des participants

Le projet a été présenté, à l'été 2012, à 40 travailleurs de fermes maraîchères de laitue, d'oignons, d'oignons verts, de carottes et de fines herbes, où la cyperméthrine est pulvérisée. De ce nombre, 34 ont accepté de participer à l'étude et ont fourni des échantillons d'urine préexposition. Toutefois, pendant la période d'étude, seulement 26 de ces travailleurs ont ensuite été exposés à la cyperméthrine après une application ou un travail dans une zone traitée. Certains des travailleurs recrutés ont été exposés à la cyperméthrine à deux reprises au cours de la saison et leur profil temporel a été déterminé dans ces deux cas. Par conséquent, un total de 34 profils cinétiques urinaires de biomarqueurs d'exposition a été obtenu.

Le tableau 15 montre les principales caractéristiques personnelles des 26 travailleurs ayant fourni des collectes urinaires sériées suivant un épisode d'exposition à la cyperméthrine. Seulement 15 % des participants à l'étude étaient des femmes alors que 73 % d'entre eux étaient d'origine latine; l'âge médian et moyen était de 37 ans et leur scolarité était faible (primaire et secondaire surtout). Moins de 8 % des travailleurs ont indiqué fumer pendant la période d'échantillonnage ou avoir pris des médicaments ou de l'alcool, ce qui pourrait interférer avec l'élimination urinaire de la cyperméthrine. La consommation de fruits, de légumes et de céréales était faible, avec un nombre de portions quotidiennes moyennes rapporté de deux (établie selon le *Guide alimentaire canadien*, Santé Canada, 2011). 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.

Les informations collectées sur les conditions d'exposition et les pratiques de travail des participants au cours des trois jours d'échantillonnage biologique sont présentées au tableau 16. Les travailleurs ont été recrutés dans trois fermes différentes de la région de la Montérégie, dont

deux qui comptaient moins de 50 travailleurs (fermes B et C). Pour tous les travailleurs ayant procédé à la pulvérisation sur les cultures, un tracteur avec une cabine a été utilisé. La durée de l'exposition à la cyperméthrine pour les cinq applicateurs recrutés variait entre 30 et 95 min, tandis qu'en général, les individus ayant effectué des tâches telles l'inspection des plants, le désherbage ou la récolte ont travaillé dans les champs traités à la cyperméthrine seulement le premier des trois jours de collectes urinaires sériées. Le temps passé dans les champs traités à la cyperméthrine était de 6,4 h en moyenne (avec une étendue de 1 à 10 h). Tous les travailleurs œuvrant dans les champs portaient des bottes, une chemise à manches longues et des pantalons; il ne disposait d'aucune protection supplémentaire comme des gants. Les applicateurs, par contre, portaient également des gants et un masque (sauf un qui portait seulement des gants).

Tableau 15. Caractéristiques des travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine

Caractéristique des participants (n =26 ^a)	Distribution	
Genre: n (%)	Femme	22 (85 %)
	Homme	4 (15 %)
Âge: années	Médiane (min-max) ^b	37 (25-63)
Poids: kg	Médiane (min-max) ^b	70,0 (44,4-113,0)
Taille: m	Médiane (min-max) ^b	1,62 (1,48-1,78)
IMC	Médiane (min-max) ^b	26,1 (18,8-38,0)
Scolarité: n (%)	Primaire	7 (27 %)
	Secondaire	9 (35 %)
	Collégial	5 (19 %)
	Universitaire	3 (12 %)
	ND	2 (8 %)
Activité physique: n (%)	< une fois/semaine	7 (27 %)
	une fois/semaine	7 (27 %)
	2-3 fois/semaine	5 (19 %)
	> 3 fois/semaine	6 (23 %)
	ND	1 (4 %)
Ethnie: n (%)	Origine latine	19 (73 %)
	Causasienne	7 (27 %)
Fumeur: n (%) ^c	Oui	2 (8 %)
	Non	22 (84 %)
	ND	2 (8 %)
Consommation d'alcool: n (%) ^c	Oui	2 (8 %)
	Non	21 (80 %)
	ND	3 (12 %)
Médicaments : n (%)	Oui	4 (15 %) ^e
	Non	22 (85 %)
Diète	portion moyenne de fruits, légumes et céréales ^{b,d} (min-max)	2 (0-10)

^a Huit participants ont fourni deux séries de collectes urinaires sériées; les résultats lors de la deuxième série ne sont pas considérés ici.

^b Distribution log normale.

^c > 1 cigarette ou d'une consommation durant l'étude (jour 1 à 3).

^d Portion moyenne de fruits, légumes et céréales quotidienne durant l'étude (jours 1 à 3), selon le *Guide alimentaire canadien* (Santé Canada, 2011).

^e Un travailleur a rapporté avoir pris de l'ibuprofène un jour avant le prélèvement contrôle ainsi que le jour de ce prélèvement, de même que du Tylenol et du Naproxen au jour 2 de suivi; un second travailleur a rapporté avoir pris de l'ibuprofène au jour 1 de suivi; un troisième travailleur a pris de l'énalapril et de l'hydrochlorothiazide pour des problèmes cardiaques; un quatrième travailleur a pris du Lipitor, utilisé pour régulariser le taux de cholestérol.

Tableau 16. Conditions et pratiques de travail durant les 3 jours de collectes urinaires sériées chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine.

Caractéristique	Valeur	
	Ensemble des travailleurs et profils ^a	Les 5 applicateurs seulement
Fermes: n (%)	A	26 (76 %)
	B	5 (15 %)
	C	3 (9 %)
Tâche principale: n (%)	Préparation/mélange et application du pesticide	5(15 %)
	Désherbage	10 (29 %)
	Récolte	3 (9 %)
	Inspection des champs	4 (12 %)
	Récolte et désherbage	12 (35 %)
Durée de l'exposition ^b	h/jour (min-max)	5,6 (0,5-10,0)
Équipement de protection durant l'exposition (jour 1): n (%)	Aucun	0 (0 %)
	Niveau 1 ^c	29 (85 %)
	Niveau 2 ^d	5 (15 %)
Utilisation de répulsif à insectes ou de shampoing anti-poux: n (%)	Oui	0 (0 %)
	Non	34 (100 %)
Place de la préparation du pesticide pour les 5 applicateurs: n (%)	Intérieur	2 (40 %)
	Extérieur	2 (40 %)
	NR ^e	1 (20 %)
Utilisation d'un filtre sur le véhicule à cabine durant l'épandage: n (%)	Oui	3 (60 %)
	Non	2 (40%)
Port de masque comme protection additionnelle: n (%)	Oui	4 (80 %)
	Non	1 (20 %)
Port de gants comme protection additionnelle: n (%)	Oui	5 (100 %)
	Non	0 (0 %)

^a Au total, 26 travailleurs ont été exposés à la cyperméthrine et huit d'entre eux ont produit deux séries de collectes urinaires sériées. Ainsi, 34 profils temporels de biomarqueurs d'exposition ont été établis.

^b Les applicateurs ont épandu la cyperméthrine seulement le premier des trois jours de collectes urinaires sériées. Les autres travailleurs ont aussi œuvré dans les champs traités à la cyperméthrine seulement le premier des trois jours de collectes sériées.

^c Les individus portaient des bottes, des chandails à manches longues, des pantalons et parfois un tablier.

^d Ces individus étaient des applicateurs et portaient des gants de plastique/caoutchouc et un masque pendant la préparation en plus de bottes, un chandail à manches longues et des pantalons, sauf un qui n'a pas porté de masque.

^e Non rapporté.

4.3.2 Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine des travailleurs

Les profils temporels de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA ont été établis chez 26 travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine. Huit d'entre eux ont été évalués à deux reprises et ont donc fourni deux séries d'échantillonnage d'urine après avoir effectué des tâches différentes. Le 3-PBA était le métabolite trouvé en plus forte concentration dans l'urine des travailleurs évalués, suivi du *trans*-DCCA puis du *cis*-DCCA. Les tableaux 17 et 18 montrent la distribution des niveaux de 3-PBA et de *trans*-DCCA urinaires pour chacun des travailleurs. Le *cis*-DCCA présentant un pourcentage de détection faible (1,7 %), la distribution des valeurs n'a pas été représentée. Les résultats montrent des variations intra-individuelles importantes dans les niveaux de métabolites au cours de la période de suivi biologique. La variation était plus importante lorsque l'excrétion était exprimée en taux d'excrétion (en pmol/h/kg pc) plutôt qu'en concentrations corrigées pour la créatinine ($\mu\text{mol/mol}$ de créat.).

Les niveaux de 3-PBA urinaires chez les travailleurs (exprimés en $\mu\text{mol/mol}$ créat.) ont été comparés aux valeurs correspondantes rapportées dans le cadre de l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* (ECMS 2013). Sur les 34 profils documentés chez les travailleurs, 16 montraient des moyennes géométriques des concentrations de 3-PBA au-dessus de la moyenne géométrique calculée pour la population canadienne (ECMS, 2013) et 8 présentaient une limite supérieure de valeurs de 3-PBA dépassant le 95^e centile observé dans la population canadienne (tableau 17). Pour le *trans*-DCCA, deux profils montraient une limite supérieure de valeurs de concentrations plus élevée que le 95^e centile de 3,0 pg/g de créatinine (ou 1,62 $\mu\text{mol/mol}$ créat.) rapporté dans l'ECMS.

Sur l'ensemble des 34 profils temporels évalués, quatre ont été statistiquement établis comme présentant des concentrations significativement plus élevées de 3-PBA que les autres profils, en utilisant des indicateurs comme la moyenne géométrique et l'excrétion maximale suivant l'exposition (exprimés en pmol/h/kg pc et $\mu\text{mol/mol}$ de créat.). La figure 10 montre les profils temporels du 3-PBA dans l'urine des travailleurs les plus exposés. Trois des quatre profils présentant les niveaux urinaires les plus élevés montraient un pic d'excrétion à environ 18 à 32 h suivant le début de la période d'exposition (figures 10 A à F). Le quatrième profil présentait plutôt un pic d'excrétion à la fin de la période de collecte sériée, compatible avec un nouvel épisode d'exposition à un pyréthriinoïde générant du 3-PBA (figures 10 G et H); ce profil provenait d'un applicateur qui avait déjà fourni une première série de collectes urinaires (figures 10 E et F).

Tableau 17. Distribution des concentrations de 3-PBA et *trans*-DCCA urinaires ($\mu\text{mol/mol}$ créat.) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine.

Travailleur	Nombre total d'urines (n)	3-PBA ($\mu\text{mol/mol}$ créat.)					<i>trans</i> -DCCA ($\mu\text{mol/mol}$ créat.)				
		GM	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum	GM ^d	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum
T1^a	18	0,232 ^b	0,061	0,194	0,623	0,72	<LOD	<LOD	0,501	0,571	
T2	22	0,200 ^b	0,104	0,195	0,398	0,809	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T3	20	0,099	<LOD	0,119	0,256	0,31	<LOD	<LOD	0,172	0,239	
T4	18	0,084	0,0500	0,075	0,161	0,204	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T6	14	0,124	0,0440	0,117	0,244	0,294	<LOD	<LOD	0,122	0,350	
T7	22	0,124	0,0380	0,073	1,06	1,7 ^c	<LOD	0,192	0,925	1,32	
T7b	18	0,096	<LOD	0,110	0,163	0,237	<LOD	0,131	0,244	0,291	
T8	18	0,135	<LOD	0,133	0,287	0,295	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T10	22	0,320 ^b	0,190	0,327	0,529	0,563	<LOD	0,321	0,524	0,556	
T10b	16	0,261 ^b	0,109	0,230	0,514	0,548	<LOD	<LOD	0,143	0,574	
T11	22	0,214 ^b	<LOD	0,210	0,486	0,816	<LOD	<LOD	<LOD	0,637	
T11b	18	0,083	<LOD	0,073	0,184	0,345	<LOD	<LOD	0,282	0,322	
T12	22	0,113	<LOD	0,117	0,153	0,153	<LOD	<LOD	0,231	0,702	
T13	22	0,776 ^b	0,208	0,826	4,23 ^c	7,08 ^c	<LOD	<LOD	0,499	0,591	
T13b	18	0,171 ^b	0,0590	0,174	0,305	0,334	<LOD	<LOD	0,357	0,422	
T14	22	0,080	0,0200	0,081	0,431	0,508	<LOD	<LOD	0,796	0,827	
T15	18	0,086	<LOD	0,077	0,159	0,156	<LOD	<LOD	0,023	0,156	
T18	20	0,099	<LOD	0,088	0,208	0,333	<LOD	<LOD	0,326	0,338	
T19	16	0,166 ^b	0,0630	0,169	0,236	0,243	<LOD	0,048	0,112	0,136	
T20	21	0,566 ^b	0,257	0,527	1,10	1,93 ^c	<LOD	0,127	0,363	0,443	
T21	22	0,147	0,0030	0,134	0,314	0,393	<LOD	<LOD	0,417	0,566	
T21b	19	0,14	<LOD	0,153	0,225	0,261	<LOD	<LOD	0,329	0,370	
T22	22	0,123	0,0030	0,125	0,200	0,205	<LOD	<LOD	0,207	0,255	
T23	20	0,089	0,0660	0,092	0,129	0,15	<LOD	<LOD	0,026	0,529	

Travailleur	Nombre total d'urines (n)	3-PBA ($\mu\text{mol/mol}$ créat.)					<i>trans</i> -DCCA ($\mu\text{mol/mol}$ créat.)				
		GM	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum	GM ^d	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum
T24	21	0,158	<LOD	0,183	0,186	0,263	<LOD	0,011	0,163	0,250	
T24b	20	0,093	<LOD	0,086	0,254	0,253	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T25^a	17	0,662 ^b	0,170	0,747	1,62 ^c	1,75 ^c	<LOD	0,452	1,27	1,59	
T25b^a	20	0,618 ^b	0,238	0,567	1,46 ^c	2,07 ^c	0,224	0,395	1,36	1,42	
T28	22	0,265 ^b	<LOD	0,311	0,501	0,618	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T29^a	12	1,668 ^b	0,619	1,28	9,07 ^c	11,5 ^c	0,0694	0,870	2,13 ^e	2,17 ^e	
T29b^a	16	0,938 ^b	0,326	0,820	4,02 ^c	12,3 ^c	<LOD	0,250	1,34	3,99 ^e	
T32	17	0,233 ^b	0,118	0,211	0,451	0,395	<LOD	<LOD	0,291	0,353	
T33	24	0,212 ^b	<LOD	0,211	0,270	1,74 ^c	<LOD	<LOD	0,149	0,167	
T34	16	0,129	<LOD	0,133	0,248	0,175	<LOD	<LOD	0,248	0,466	

^a Travailleur ayant appliqué le pesticide.

^b Moyenne géométrique (GM) plus élevée que la GM de 0,31 $\mu\text{g/g}$ créatinine ou 0,164 $\mu\text{mol/mol}$ créat. rapportée dans *l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé* pour les individus âgés de 6 à 79 ans (cycle 1) pour le 3-PBA (CHMS, 2013).

^c Valeur plus élevée que le 95^e centile de 2,8 $\mu\text{g/g}$ créatinine ou 1,48 $\mu\text{mol/mol}$ créat. rapportée dans *l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé* pour les individus âgés de 6 à 79 ans (cycle 1) pour le 3-PBA (CHMS, 2013).

^d Non calculé car le nombre de valeurs sous la LOD est supérieur à 30 %.

^e Valeur plus élevée que le 95^e centile de 3,0 $\mu\text{g/g}$ créatinine ou 1,62 $\mu\text{mol/mol}$ créat. rapportée dans *l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé* pour les individus âgés de 6 à 79 ans (cycle 1) pour le *trans*-DCCA (CHMS, 2013).

Tableau 18. Distribution des taux d'excrétion urinaires de 3-PBA et *trans*-DCCA (pmol/h/kg pc) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture maraîchère exposés à la cyperméthrine.

Travailleur	Nombre total d'urines (n)	3-PBA (pmol/h/kg pc)					<i>trans</i> -DCCA (pmol/h/kg pc)				
		GM	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum	GM ^b	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum
T1^a	18	2,32	<LOD	1,98	9,18	15,9	<LOD	<LOD	4,49	6,35	
T2	22	2,01	0,0240	2,06	4,47	7,41	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T3	20	1,16	<LOD	1,77	4,03	11,2	<LOD	<LOD	2,71	22,9	
T4	18	0,497	<LOD	0,460	1,04	1,54	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T6	14	0,614	<LOD	0,826	2,29	4,16	<LOD	<LOD	1,73	4,94	
T7	22	1,47	0,0050	1,20	9,97	12,5	<LOD	2,465	10,9	17,2	
T7b	18	0,847	<LOD	0,870	2,31	4,27	<LOD	1,098	2,73	6,00	
T8	18	1,17	<LOD	1,13	2,41	3,06	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
T10	22	2,93	0,0200	3,10	8,68	8,77	<LOD	2,638	7,95	8,91	
T10b	16	1,98	0,221	2,59	4,93	5,26	<LOD	<LOD	1,38	5,51	
T11	22	2,13	<LOD	2,23	4,74	4,84	<LOD	<LOD	<LOD	4,01	
T11b	18	0,757	<LOD	0,733	1,48	3,94	<LOD	<LOD	3,15	3,16	
T12	22	1,02	<LOD	1,08	1,59	1,76	<LOD	<LOD	2,12	2,52	
T13	22	7,18	0,0710	5,83	43,5	59,7	<LOD	<LOD	5,46	6,50	
T13b	18	1,22	0,2840	1,58	3,34	3,50	<LOD	<LOD	1,53	2,83	
T14	22	0,731	0,0100	0,732	2,11	2,39	<LOD	<LOD	2,23	2,26	
T15	18	0,545	<LOD	0,662	1,12	1,43	<LOD	<LOD	0,0776	0,518	
T18	20	0,942	<LOD	1,03	1,78	3,6	<LOD	<LOD	4,66	5,80	
T19	16	2,35	<LOD	2,54	5,00	6,14	<LOD	0,494	1,99	2,06	
T20	21	5,73	<LOD	5,12	12,4	17,3	<LOD	1,072	4,04	5,63	
T21	22	1,71	<LOD	2,13	3,71	4,17	<LOD	<LOD	4,71	6,00	
T21b	19	1,44	<LOD	1,50	2,70	2,76	<LOD	<LOD	3,547	3,58	
T22	22	1,14	<LOD	1,38	1,97	2,52	<LOD	<LOD	0,697	2,97	
T23	20	0,740	<LOD	0,841	1,22	1,74	<LOD	<LOD	0,307	6,15	

Travailleur	Nombre total d'urines (n)	3-PBA (pmol/h/kg pc)					<i>trans</i> -DCCA (pmol/h/kg pc)				
		GM	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum	GM ^b	5 ^e centile	médiane	95 ^e centile	maximum
T24	21	0,825	<LOD	1,07	1,67	2,99	<LOD	<LOD	0,153	1,32	1,63
T24b	20	0,806	<LOD	0,828	2,67	1,86	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
T25 ^a	17	6,34	0,359	6,57	16,4	19,9	<LOD	<LOD	4,93	14,6	18,0
T25b ^a	20	4,95	1,07	4,12	25,8	68,7	0,999	<LOD	3,59	15,6	49,1
T28	22	3,26	<LOD	3,50	6,85	7,36	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
T29 ^a	12	9,99	1,44	8,77	70,9	96,4	0,268	<LOD	4,14	16,4	17,5
T29b ^a	16	6,72	2,40	5,98	26,8	78,3	<LOD	<LOD	1,83	9,14	25,4
T32	17	1,78	0,245	1,95	3,03	3,80	<LOD	<LOD	<LOD	0,594	1,36
T33	24	1,72	<LOD	1,71	3,67	19,0	<LOD	<LOD	<LOD	1,56	3,88
T34	16	0,926	<LOD	0,943	2,19	2,61	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

^a Travailleur ayant appliqué le pesticide.

^b Non calculé car le nombre de valeurs sous la LOD est supérieur à 30 %.

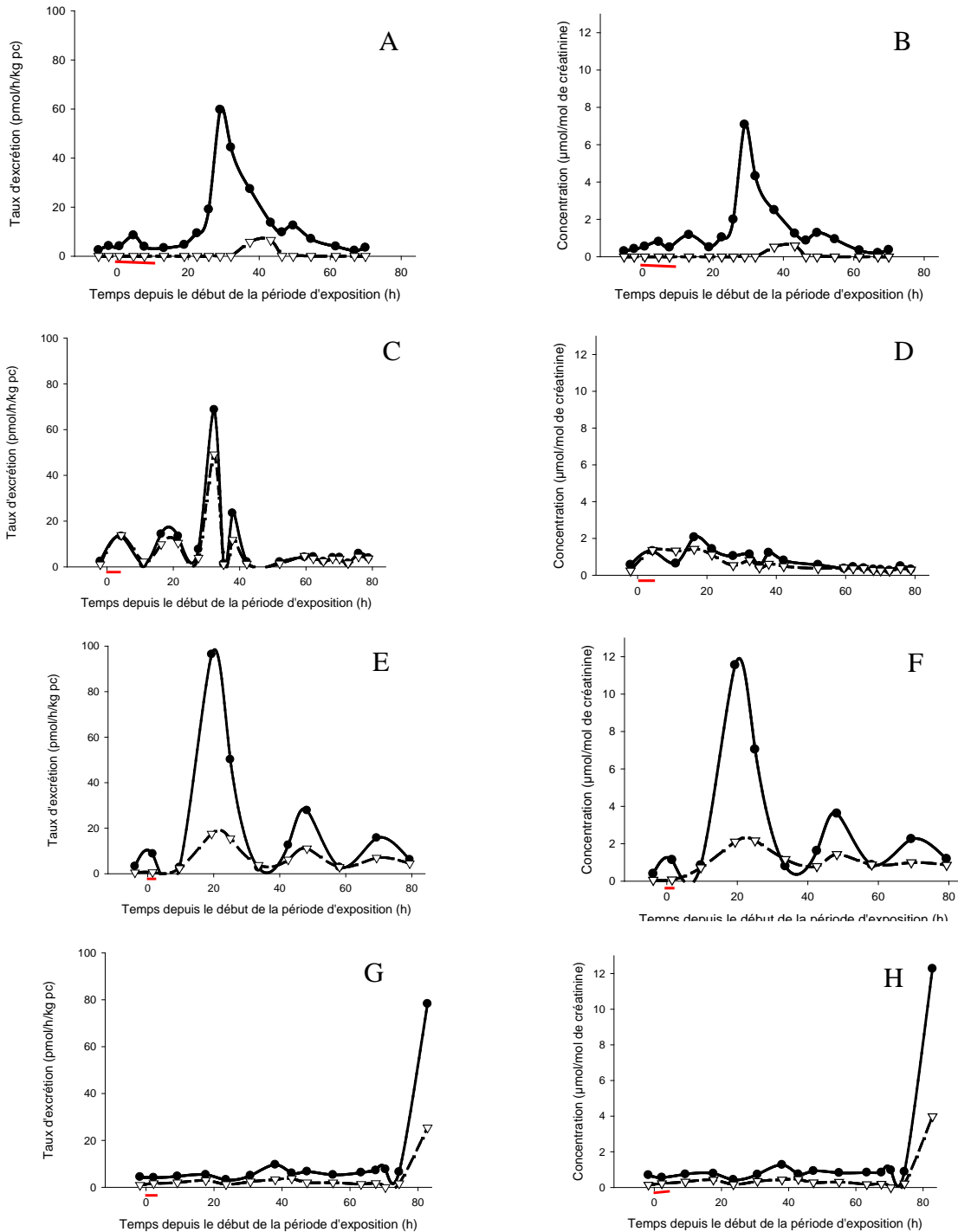


Figure 10. Profils temporels du *trans*-DCCA (Δ) et 3-PBA (●) dans l'urine de travailleurs suivant un épisode d'exposition à la cyperméthrine en culture maraîchère.

A et B : travailleur T13 affecté au désherbage; C et D : applicateur T25 série b; E et F : applicateur T29 série a; G et H : applicateur T29 série b. Les traits horizontaux rouges représentent la durée d'application du pesticide (T25 et T29) ou de travail dans la zone traitée (T13).

4.3.3 Déterminants des niveaux biologiques, variance intrasujet et intersujets des biomarqueurs d'exposition

Le tableau 19 présente les déterminants potentiels des niveaux de 3-PBA urinaires chez les travailleurs maraîchers exposés à la cyperméthrine ainsi que les facteurs de confusion potentiels, comme documentés par le questionnaire. Les résultats pour le *cis*- et *trans*-DCCA n'ont pas été considérés en raison du nombre d'échantillons avec des valeurs supérieures à la limite de détection (33,7 et 1,7 % respectivement). La distribution des biomarqueurs d'exposition atteignait la normalité après transformation logarithmique de même que l'âge.

Lorsque pris en compte individuellement dans le modèle (modèle univarié), la taille de l'exploitation, la tâche professionnelle principale, la durée de l'exposition, l'indice de masse corporelle (IMC), l'origine ethnique et l'alimentation (soit le nombre de portions quotidiennes moyennes de céréales, fruits et légumes consommés) ont montré une association statistiquement significative (à $p < 0,05$) avec les niveaux de biomarqueurs pour au moins une des unités testées.

Le tableau 19 présente les prédicteurs des niveaux de 3-PBA dans l'urine des travailleurs en utilisant les modèles linéaires à effets mixtes (MIXM). L'âge, la scolarité, la tâche professionnelle principale et la taille de l'exploitation ont contribué à l'ajustement du modèle, selon le critère d'information d'Aikake (AIC) et ont été conservés dans le modèle multivarié final. La variable « temps », représentant les mesures répétées, était un important prédicteur des niveaux biologiques observés. La tâche professionnelle principale (applicateurs de pesticides par rapport à désherbage/récolte/inspection) était le prédicteur principal des niveaux biologiques observés dans le modèle final. Comparée à la tâche de désherbage/récolte/inspection, la tâche d'application de pesticides était globalement associée à des concentrations urinaires de 3-PBA plus élevés ($\exp \beta : 0,38$, $p = 0,054$; IC 95 % : 0,14 – 1,20). Aucune association statistiquement significative (à $p < 0,05$) n'a été détectée avec les autres facteurs évalués (taille de la ferme, âge, IMC, scolarité, origine ethnique, consommation d'alcool, apport alimentaire et durée d'exposition) dans les modèles multivariés.

Tableau 19. Prédicteurs des niveaux de 3-PBA dans l'urine des travailleurs de la culture maraîchère en utilisant le modèle linéaire à effets mixtes (MIXM).

Variable		pmol/h/kg pc			µmol/mol créat.		
		Analyse univariée ^a	Analyse multivariée		Analyse univariée ^a	Analyse multivariée	
		Exp(β) (IC95%)	Exp(β) (IC95%)	Valeur p	Exp(β) (IC95%)	Exp(β) (IC95%)	Valeur p
Taille de l'exploitation	< 50 employés ≥ 50 employés	2,72 (1,06-6,97) Référence	2,18 (0,68-7,00)	0,184	2,03 (0,99-4,14) Référence	1,75 (0,76-4,07)	0,183
Âge	Années (log)	2,24 (0,02-292,98)	1,96 (0,01-311,44)	0,788	5,69 (0,08-412,09)	2,57 (0,07-98,36)	0,601
IMC	(kg/m ²)	1,09 (0,99-1,21)			1,10 (1,02-1,19)		
Ethnie	Origine latine Caucasienne	0,36 (0,15-0,90) Référence			0,62 (0,30-1,25) Référence		
Scolarité	Primaire et secondaire Collège et Université	0,98 (0,41-2,32) Référence	1,11 (0,46-2,67)	0,811	1,41 (0,75-2,66) Référence	1,47 (0,78-2,77)	0,221
Tâche professionnelle principale	Autres travailleurs Applicateurs de pesticide	0,15 (0,05-0,42) Référence	0,28 (0,07-1,10)	0,067	0,27 (0,12-0,60) Référence	0,38 (0,14-1,20)	0,054
Durée de l'exposition	(h)	0,85 (0,71-1,02)			0,90 (0,82-1,00)		
Portion de céréales, fruits et légumes non biologiques	Portion quotidienne moyenne des 3 jours de l'étude	1,22 (1,00-1,47)			1,12 (1,00-1,25)		
Sexe	Homme Femme	1,39 (0,12-16,38) Référence			1,94 (0,74-5,06) Référence		
Consommation d'alcool	Non Oui	0,62 (0,06-6,53) Référence			1,07 (0,43-2,64) Référence		
Tabagisme	Non Oui	4,32 (10 ⁻²⁹ - 10 ⁺²⁹) Référence			2,82 (0,97-8,22) Référence		
Médication	Non Oui	0,37 (0,10-1,30) Référence			0,40 (0,16-1,02) Référence		

^a Toutes les variables testées individuellement dans un même modèle. La variable « temps » a été considérée comme mesure répétée.

^b Les estimés β et IC 95 % ont été exponentiés à partir des valeurs log transformées.

Note: Variance intrasujet (IC 95%): 5,50 (4,60-6,40); p<0,0001.

4.3.4 Excrétion urinaire journalière de 3-PBA et comparaison avec des valeurs de référence biologiques

Afin d'obtenir une indication des risques sanitaires associés à l'exposition professionnelle à la cyperméthrine chez les travailleurs maraîchers, les quantités totales de 3-PBA excrétées par jour dans l'urine au cours des trois jours de collecte ont été compilées pour chaque travailleur. Ces valeurs d'excrétion quotidienne ont ensuite été comparées à la valeur de référence biologique proposée de 5 nmol/kg pc/j pour le 3-PBA établie pour une exposition à la cyperméthrine et dérivée à partir de la RfD du US EPA (2006). Le tableau 20 montre que tous les travailleurs présentaient des valeurs inférieures aux valeurs de référence biologiques dérivées.

Tableau 20. Excrétion urinaire journalière de 3-PBA chez des travailleurs exposés à la cyperméthrine et comparaison avec des valeurs de référence biologiques (VRB).

	Taux d'excrétion journalier de 3-PBA (pmol/kg pc/j)			Fraction de la VRB ^{a,b}
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	
T1	55,0	97,8	31,0	0,018
T2	46,7	45,8	77,0	0,014
T3	44,6	22,3	31,5	0,008
T4	11,3	11,8	12,7	0,002
T6	8,08	13,2	23,0	0,004
T7	24,7	23,3	185	0,035
T7b	24,4	13,1	24,9	0,005
T8	37,6	9,88	27,6	0,007
T10	66,6	115	60,0	0,022
T10b	44,5	26,2	75,2	0,014
T11	127	29,7	21,5	0,024
T11b	10,3	4,83	13,2	0,002
T12	11,6	6,50	13,6	0,003
T13	107	733	170	0,138
T13b	22,1	36,5	27,0	0,007
T14	18,3	6,47	24,8	0,005
T15	2,90	12,0	11,8	0,002
T18	37,0	15,0	13,2	0,007
T19	63,1	49,0	48,8	0,012
T20	97,8	102	115	0,022
T21	27,2	48,2	48,7	0,009
T21b	36,9	13,3	37,9	0,007
T22	20,5	13,8	28,2	0,005
T23	14,8	18,1	25,3	0,005
T24	21,1	16,5	20,0	0,004
T24b	12,2	0,71	25,6	0,005
T25	311	248	144	0,058
T25b	268	246	71,7	0,050

	Taux d'excrétion journalier de 3-PBA (pmol/kg pc/j)			Fraction de la VRB ^{a,b}
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	
T28	65,6	21,2	34,4	0,012
T29	772	344	256	0,145
T29b	116	138	147	0,028
T32	54,9	49,1	50,0	0,010
T33	12,7	1,45	42,3	0,008
T34	7,37	0,00	14,9	0,003

^a Valeur de référence biologique estimée par le modèle et qui correspond à l'excrétion quotidienne de 3-PBA simulée avec un scénario conservateur d'exposition cutanée de 15 h à une dose équivalente à 0,8 x RfD de 0,1 mg/kg pc/j de cyperméthrine avec un ratio *cis/trans* de 40:60 (US EPA, 2006) (considérant une fraction d'absorption orale de 0,8).

^b Valeur pour le pire scénario.

4.3.5 Simulations Monte-Carlo de l'impact d'un échantillonnage aléatoire avec une mesure unique sur la distribution des niveaux de biomarqueurs au sein d'un groupe de travailleurs

À partir des 34 profils temporels de 3-PBA observés dans l'urine des travailleurs exposés à la cyperméthrine, des simulations de Monte-Carlo ont été réalisées afin de prédire la distribution des valeurs de 3-PBA (métabolite avec le % de détection le plus élevé) sur la base de la sélection aléatoire de valeurs urinaires uniques (correspondant à une mesure ponctuelle) pour chaque travailleur (tableau 21). La figure 11 montre la distribution log-normale des valeurs générées par les itérations successives (10 000 itérations). Les limites inférieures et supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % sur les moyennes géométriques calculées à partir des 10 000 distributions de valeurs générées par cet ensemble d'itérations étaient de 1,10 à 1,11 pmol/h/kg pc et 0,128 et 0,129 µmol/mol créat.

Tableau 21. Prédiction Monte-Carlo de l'impact d'un échantillonnage aléatoire avec mesure unique sur la tendance centrale et la variation dans les niveaux urinaires de 3-PBA.

Unité	3-PBA urinaire ^{a,b}			
	moyenne géométrique (IC 95 % ^c)	médiane (IC 95 % ^c)	5 ^e centile	95 ^e centile
µg/l	0,389 - 0,392	0,45 - 0,455	0,45	5,04
pmol/ml	1,81 - 1,83	2,11 - 2,12	2,11	23,5
µmol/mol créat.	0,128 - 0,129	0,152 - 0,153	0,15	1,13
pmol/h/kg pc	1,10 - 1,11	1,40 - 1,41	1,40	10,6
pmol/kg pc	4,67 - 4,71	5,71 - 5,76	5,73	50,1

^a Les métabolites *cis*- et *trans*-DCCA n'ont pas été considérés pour les simulations de Monte-Carlo étant donné leur plus faible % de détection (1,7 et 33,4 % respectivement). Le pourcentage de détection du 3-PBA était de 85,4 % (n = 562 sur 658 échantillons).

^b Une valeur égale à ½ de la LOD a été attribuée aux échantillons non détectables (représentant 14,6 % du total des échantillons).

^c Représente l'intervalle de confiance à 95 % sur la moyenne géométrique et sur la médiane, établi à partir des 10 000 distributions de valeurs générées par itérations successives.

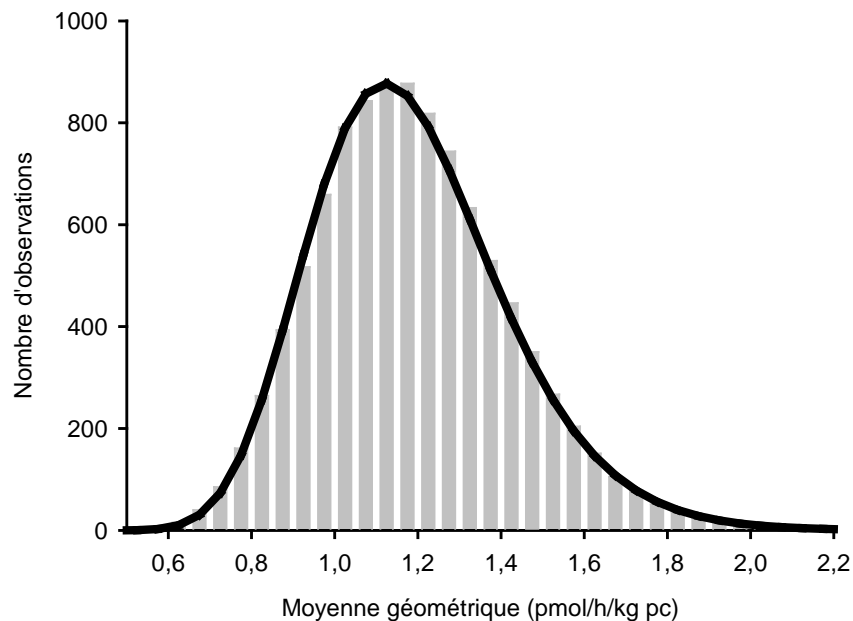


Figure 11. Distribution des valeurs de 3-PBA urinaires (pmol/h/kg pc) prédites par simulation de Monte-Carlo (10 000 itérations), en sélectionnant aléatoirement des valeurs uniques pour chaque travailleur à partir de leurs profils temporels observés.

Les colonnes représentent le nombre d'observations par intervalle de 0,05 de moyenne géométrique. La ligne est la représentation réelle de la distribution log-normale obtenue.

4.4 Étude cinétique complémentaire chez des travailleurs agricoles de la culture de maïs sucré exposés à la perméthrine

4.4.1 Caractéristiques des participants

Les caractéristiques personnelles et professionnelles des douze travailleurs exposés à la perméthrine dans la culture de maïs sont présentées aux tableaux 22, 23 et 24. Un applicateur (T50), un superviseur (T51), les deux caucasiens, et des travailleurs d'origine latine (T52 à T61) ont été suivis. Ils étaient âgés de 28 à 50 ans. La moitié d'entre eux ont déclaré avoir un diplôme d'études secondaires comme plus haut niveau de scolarité, trois ont déclaré posséder un diplôme d'études collégiales et les autres participants avaient un niveau primaire ou ne l'avaient pas déclaré. Seuls quelques travailleurs ont indiqué prendre des médicaments (n = 3) ou fumer (n = 1).

Tableau 22. Caractéristiques individuelles des travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine.

Caractéristiques des travailleurs								
Travailleur	Âge	Poids (kg)	Taille (cm)	Scolarité	Fréquence des activités physiques	Nombre de portions quotidiennes de fruits et légumes, en moyenne ^b	Médication ou tabagisme ^b	Usage domestique de pesticides ^b
T50 ^a	32	70	182	Collégial	1-3 fois par mois	6,5	Non	Non
T51 ^{a,c}	50	63	162	NR ^d	Aucune	8	Non	Non
T52	36	70	170	Secondaire	> 3 fois par semaine	11	Complex B50	Non
T53	50	98	170	Primaire	2-3 fois par semaine	4,5	Non	Non
T54	36	70	158	Secondaire	1-3 fois par mois	NR	Non	Non
T55	39	86	170	Secondaire	Aucune	2	Non	Non
T56	30	78	164	Collégial	Aucune	3	Ibuprofen, XL3 grippa	Non
T57	28	72	174	Collégial	2-3 fois par semaine	3	Non	Non
T58	33	79	170	Primaire	Aucune	3	Non	Non
T59	42	65	160	Secondaire	Aucune	1	Piroxican	Non
T60	38	75	167	Secondaire	Une fois semaine	4,5	Tabac	Non
T61	48	78	166	Secondaire	Une fois semaine	3	Non	Non

^a Travailleurs d'origine caucasienne; les autres travailleurs étaient d'origine latine.

^b Données de la période d'étude de 3 jours.

^c Le seul travailleur de sexe féminin.

^d NR = non rapporté.

Tableau 23. Statistiques descriptives du groupe de travailleurs de la culture de maïs sucré

Variable	Distribution	
Genre	Homme: n	11
	Femme: n	1
Âge (année)	Moyenne (min - max)	38,5 (28 - 50)
Poids (kg)	Moyenne (min - max)	75,3 (63 - 98)
Taille (cm)	Moyenne (min - max)	167,8 (158 - 182)
Pays d'origine	Canada: % (n)	17 % (2)
	Mexique: % (n)	83 % (10)
Langue maternelle	Français: % (n)	17 % (2)
	Espagnol: % (n)	83 % (10)
Scolarité	Primaire: % (n)	17 % (2)
	Secondaire: % (n)	50 % (6)
	≥ Collégial: % (n)	25 % (3)
Nombre de portions quotidiennes de fruits et légumes, en moyenne	Moyenne (min - max)	4,4 (1 - 10)
Consommation de médicaments ou de tabac	Médicament: (n)	3
	Tabac: (n)	1
Tâche	Application: (n)	1
	Supervision: (n)	1
	Récolte: (n)	10
Équipement de protection	Pantalons: (n)	11
	Chandail à manches longues: (n)	7
	Gants: (n)	11
Durée moyenne d'exposition (h/jour)	Applicateur: Moyenne (min - max)	1,2 (0 - 3,5)
	Cueilleur et superviseur: Moyenne (min - max)	13,6 (12 - 15)

Au cours de la période de l'étude, l'applicateur portait un masque avec filtre lors de la préparation de la formulation de l'insecticide Pounce[®], mais pas lors de la pulvérisation, car il était dans un véhicule avec cabine. Tous les travailleurs, sauf le superviseur, portaient un pantalon long et des gants lors des travaux sur le terrain ou d'un contact avec des pesticides, et la moitié d'entre eux portaient des chemises à manches longues. Les dix travailleurs affectés à la récolte ainsi que le superviseur ont passé environ le même temps dans la zone traitée. Pour ces travailleurs, le temps moyen passé par jour dans les champs, pendant les trois jours d'échantillonnage, était de 13,6 h, avec un maximum de 15 h et un minimum de 12 h. L'applicateur avait un horaire très différent et n'a été en contact direct avec la perméthrine que le premier jour de l'étude, pour une période totale de 3,5 h, ce qui incluait le mélange et la pulvérisation de la formulation de l'insecticide Pounce[®] ainsi que le nettoyage de l'équipement. L'applicateur a déclaré ne pas avoir été en contact avec d'autres insecticides pyréthrinoïdes pendant la période de biosurveillance, mais il avait pulvérisé d'autres formulations à base de pyréthrinoïdes dans les semaines précédant l'étude.

Tableau 24. Conditions et pratiques de travail durant les 3 jours de l'étude chez les travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine

Travailleur	Tâche	Équipement de protection et vêtements	Durée d'exposition (h) ^a		
			Jour 1	Jour 2	Jour 3
T50	Mélange de Pounce®	Masque avec filtre, chandail à manches longues, pantalon long et gants	3,5 ^b	0	0
	Épandage par tracteur avec cabine	Chandail à manches longues, pantalon long et gants			
	Nettoyage de l'équipement	Lunettes, chandail à manches longues, pantalon long et gants			
T51	Supervision	Aucun équipement de protection rapporté	14	13	14
T52	Récolte	Chapeau, pantalon long et gants	15	13	14
T53	Récolte	Pantalon long et gants	14	13	14
T54	Récolte et irrigation	Pantalon long et gants	14	13	14
T55	Récolte	Chandail à manches longues, pantalon long et gants	14	13	14
T56	Récolte	Chandail à manches longues, pantalon long et gants	14	13	14
T57	Récolte et maintenance	Chandail à manches longues, pantalon long et gants	14	13	14
T58	Récolte	Chapeau, chandail à manches longues, pantalon long et gants	12	13	14
T59	Récolte	Pantalon long et gants	14	13	14
T60	Récolte	Chapeau, chandail à manches longues, pantalon long et gants	14	13	14
T61	Récolte et maintenance	Chandail à manches longues, pantalon long et gants	14	13	14

^a La durée d'exposition correspond à la durée dans la zone traitée.

^b L'applicateur a passé 2 h à préparer la formulation de perméthrine et 1,5 h à l'épandage en champs.

4.4.2 Profils temporels des biomarqueurs dans l'urine des travailleurs

Les profils temporels de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA ont été établis chez les 12 travailleurs de la culture de maïs sucré. Comme pour l'étude chez les travailleurs maraîchers exposés à la cyperméthrine et décrite précédemment, en général, le 3-PBA était le métabolite retrouvé en plus forte concentration dans l'urine des travailleurs évalués, suivi du *trans*-DCCA puis du *cis*-DCCA. Les tableaux 25 et 26 montrent la distribution des niveaux de *trans*-DCCA et 3-PBA urinaires pour chacun des travailleurs. Le *cis*-DCCA présentant un pourcentage de détection plus faible, la distribution des valeurs n'a pas été représentée pour ce métabolite. Encore une fois, comme pour l'étude décrite précédemment, les résultats montrent des variations intra-individuelles importantes dans les niveaux de métabolites au cours de la période de suivi biologique. Chez certains travailleurs, la variabilité intra-individuelle était plus faible lorsque les

niveaux de *trans*-DCCA et de 3-PBA étaient exprimés en concentration normalisée par la créatinine plutôt qu'en taux d'excrétion ajusté par rapport au poids corporel.

Les niveaux de *trans*-DCCA et de 3-PBA urinaires chez les travailleurs (exprimés en $\mu\text{mol/mol}$ créat.) ont été comparés aux valeurs correspondantes rapportées dans le cadre de l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* (ECMS 2013). Pour le *trans*-DCCA, les moyennes géométriques des concentrations urinaires mesurées pour l'ensemble des échantillons d'urine collectées chez cinq travailleurs étaient plus élevées que la valeur correspondante de 0,28 pg/g créatinine (0,15 $\mu\text{mol/mol}$ créat.) rapportée dans l'ECMS. Toutefois, seulement l'applicateur et le superviseur ont montré des valeurs de 95^e centile dépassant le 95^e centile établi pour la population générale dans l'ECMS (3,0 pg/g créatinine ou 1,62 $\mu\text{mol/mol}$ créat.). Pour le 3-PBA, les moyennes géométriques des concentrations urinaires mesurées pour l'ensemble des échantillons d'urine collectés chez cinq travailleurs étaient aussi plus élevées que la moyenne géométrique rapportée dans l'ECMS (0,42 pg/g de créatinine ou 0,22 $\mu\text{mol/mol}$ créat.). Cinq travailleurs présentaient également des valeurs limites supérieures de concentrations de 3-PBA dépassant le 95^e centile de l'ECMS (2,8 pg/g de créatinine ou 1,48 $\mu\text{mol/mol}$ créat.). Le superviseur, sans protection, présentait les niveaux biologiques les plus élevés.

Sur les douze travailleurs de la culture du maïs évalués, trois individus présentaient des profils temporels indicatifs d'une exposition professionnelle accrue durant la période d'étude. La figure 12 montre ces profils temporels pour le *trans*-DCCA et le 3-PBA.

Pour tous les travailleurs, les profils étaient semblables lorsque les niveaux de biomarqueurs d'exposition étaient exprimés en concentration ajustée pour la créatinine ou en taux d'excrétion. Pour l'applicateur (T50), les profils temporels de *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA évoluaient relativement en parallèle, avec des valeurs de *trans*-DCCA supérieures aux valeurs de 3-PBA. Le *cis*-DCCA était présent en plus faibles concentrations. Une augmentation des valeurs d'excrétion a été observée seulement environ 20 h après le début de la période de 3,5 h de mélange/chargement/pulvérisation. Les concentrations maximales ont été observées seulement après 29 h, suivies d'une élimination monoexponentielle avec une demi-vie apparente de 6,4 h pour le *trans*-DCCA et de 8,7 h pour le 3-PBA.

Pour le superviseur, les concentrations les plus élevées de 3-PBA ont été observées au début de la période d'échantillonnage, suivies d'une élimination avec une demi-vie apparente de 14 h (calculée > 24 h après le début de la biosurveillance ou > 16 h après le début du premier jour de travail dans les champs traités à la perméthrine). Le pic observé précocement, donc non compatible avec la période de traitement à la perméthrine, semble indiquer une exposition à un pyréthrinoïde autre que la perméthrine, mais générant du 3-PBA. Une variation dans les valeurs d'excrétion de 3-PBA a tout de même été observée au cours de la première des trois périodes de 13 à 14 h passées dans les champs. D'autre part, le profil du *trans*-DCCA suivait généralement la même tendance que celui du 3-PBA, sauf dans les premières heures après le début de l'échantillonnage. Toutefois, contrairement à l'applicateur, les niveaux de *trans*-DCCA étaient inférieurs à ceux de 3-PBA. Similaire à celle du 3-PBA, la demi-vie d'élimination apparente de *trans*-DCCA dans l'urine du superviseur était d'une durée 12 h (calculée sur la période > 24 h après le début de la biosurveillance).

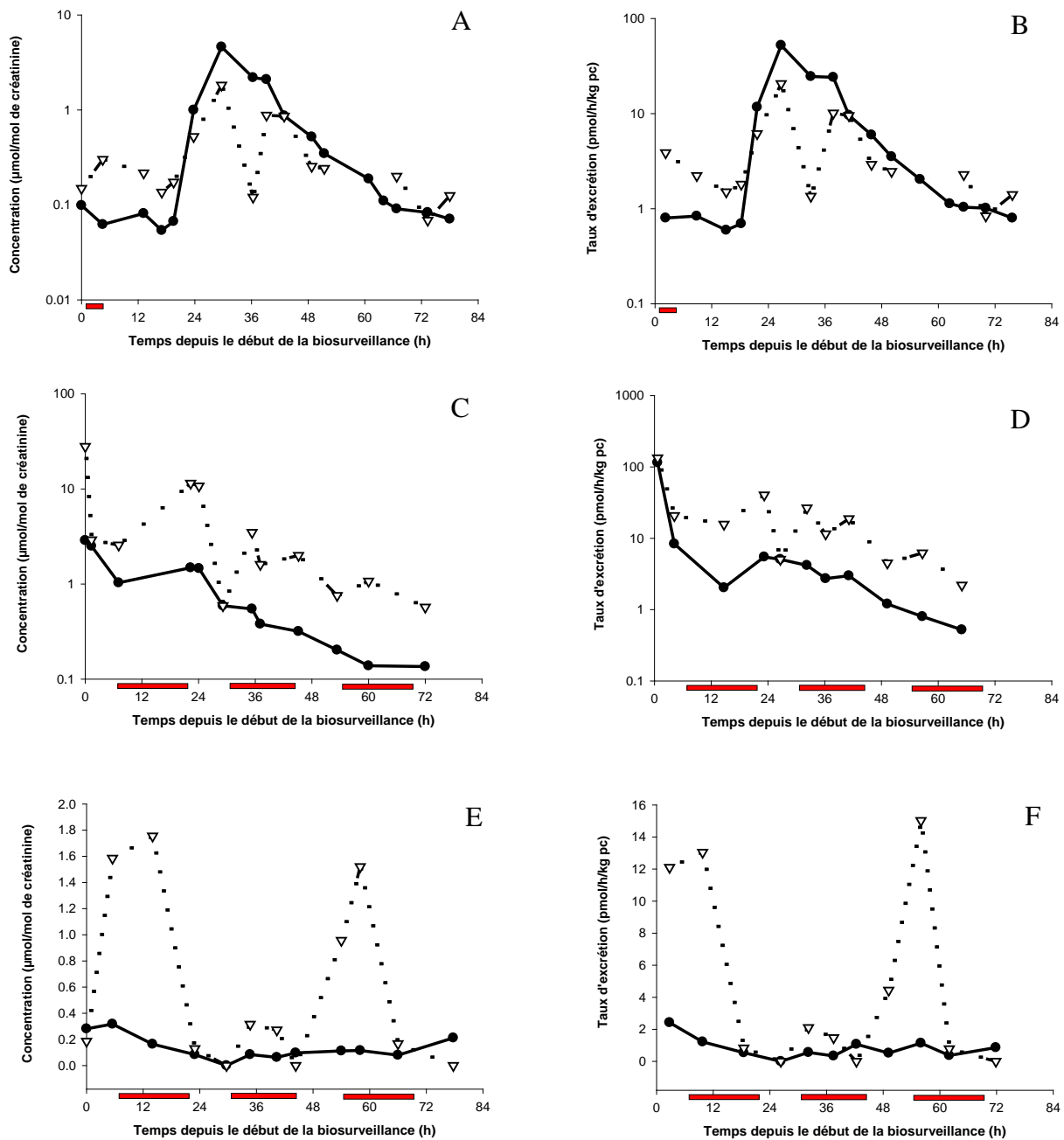


Figure 12. Profils temporels du *trans*-DCCA (●) et du 3-PBA (Δ) dans l'urine de 3 travailleurs durant la période d'échantillonnage de 3 jours.

Les valeurs sont exprimées en concentrations ($\mu\text{mol/mol}$ créat.; A, C, E) ou en taux d'excrétion (pmol/h/kg pc ; B, D, F) pour l'applicateur T50 (A et B), le superviseur T51 (C et D) et le cueilleur T60 (E et F). La durée d'exposition est représentée par les traits horizontaux rouges.

Pour le cueilleur présentant un profil d'excrétion du *trans*-DCCA et du 3-PBA associé à sa présence dans une zone traitée à la perméthrine, les variations temporelles étaient compatibles avec une exposition quotidienne répétée. Deux des trois périodes quotidiennes passées dans les champs se sont traduites par des augmentations claires de l'excrétion de 3-PBA, avec des pics d'excrétion environ 4-7 h après le début d'un travail quotidien passé dans les champs. Cependant, un léger décalage dans les valeurs d'excrétion de 3-PBA était apparent par rapport à sa période dans les champs. Ces profils n'ont pas permis de calculer des demi-vies apparentes d'absorption et d'élimination fiables, mais montrent une attrition rapide après l'atteinte des pics d'excrétion. Par ailleurs, le profil du *trans*-DCCA urinaire chez ce travailleur ne suivait pas clairement celui du 3-PBA, contrairement à ce qui a été observé pour le superviseur, et les niveaux de *trans*-DCCA étaient inférieurs à ceux du 3-PBA. Encore une fois, le *cis*-DCCA était présent en concentration plus faible dans les urines.

Pour les neuf autres travailleurs, les profils temporels ne montraient pas d'accroissement de l'excrétion de *trans*-DCCA, de *cis*-DCCA ou de 3-PBA typique d'un contact spécifique durant la période de trois jours de suivi dans les champs traités avec la perméthrine. Cependant, il y avait de grandes variations dans les valeurs d'excrétion de *trans*-DCCA, de *cis*-DCCA et de 3-PBA dans le temps. Les tableaux 25 et 26 montrent les niveaux de *trans*-DCCA et de 3-PBA pour chaque travailleur, exprimés dans deux unités ($\mu\text{mol/mol}$ créat. et pmol/h/kg pc). Les deux travailleurs présentant les excrétions les plus variables dans le temps étaient l'opérateur et le superviseur.

Tableau 25. Distribution des concentrations de *trans*-DCCA et 3-PBA urinaires ($\mu\text{mol/mol}$ créatinine) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine^a.

Travailleur	Nombre d'urines	Concentration urinaire de <i>trans</i> -DCCA ($\mu\text{mol/mol}$ créatinine)					Concentration urinaire de 3-PBA ($\mu\text{mol/mol}$ créatinine)				
		GM	médiane	5 ^e centile	95 ^e centile	maximum	GM	médiane	5 ^e centile	95 ^e centile	maximum
T50	17	0,252 ^b	0,110	0,041	2,68 ^d	4,61 ^d	0,148	0,200 ^c	< LOD	1,06	1,82 ^d
T51	13	0,605 ^b	0,570 ^c	0,103	2,67 ^d	2,88 ^d	2,56 ^b	2,28 ^c	0,583	18,9 ^d	27,9 ^d
T52	15	0,039	0,048	0,013	0,106	0,114	0,212	0,206 ^c	0,094	0,490	0,682
T53	17	0,129	0,146 ^c	0,050	0,257	0,287	0,467 ^b	0,449 ^c	0,245	0,897	0,940
T54	14	0,216 ^b	0,268 ^c	0,074	0,440	0,525	0,258 ^b	0,241 ^c	0,063	0,726	0,895
T55	18	0,102	0,102	< LOD	0,403	0,489	0,439 ^b	0,362 ^c	0,111	3,49 ^d	5,01 ^d
T56	22	0,038	0,080	< LOD	0,129	0,167	0,032	0,072	< LOD	0,325	0,534
T57	17	0,039	0,058	< LOD	0,107	0,151	0,052	0,161	< LOD	0,485	0,490
T58	12	0,086	0,079	0,046	0,143	0,157	0,098	0,183 ^c	< LOD	0,438	0,512
T59	13	0,194 ^b	0,197 ^c	0,084	0,360	0,375	0,180	0,273 ^c	< LOD	0,589	0,633
T60	13	0,089	0,105	0,038	0,298	0,317	0,127	0,228 ^c	< LOD	1,66 ^d	1,75 ^d
T61	20	0,376 ^b	0,455 ^c	0,130	1,07	1,27	0,652 ^b	0,802 ^c	0,228	1,53 ^d	1,98 ^d

^a Les conditions d'exposition sont rapportées au tableau 24. T50 est un applicateur, T51 est un superviseur et les autres travailleurs sont des cueilleurs.

^b Valeur supérieure à la moyenne géométrique (GM) rapportée dans l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* pour les individus âgés de 6 à 79 ans (cycle 2) (CHMS, 2013). La moyenne géométrique (GM) pour le *trans*-DCCA = 0,28 $\mu\text{g/g}$ créatinine (0,15 $\mu\text{mol/mol}$ créat.) et pour le 3-PBA = 0,42 $\mu\text{g/g}$ créatinine (0,22 $\mu\text{mol/mol}$ créat.).

^c Valeur supérieure à la médiane rapportée dans l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* pour les individus âgés de 6 à 79 ans (cycle 2) (CHMS, 2013). La médiane pour le *trans*-DCCA = 0,20 $\mu\text{g/g}$ créatinine (0,11 $\mu\text{mol/mol}$ créat.) et pour le 3-PBA = 0,33 $\mu\text{g/g}$ créatinine (0,17 $\mu\text{mol/mol}$ créat.).

^d Valeur supérieure au 95^e centile rapportée dans l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* pour les individus âgés de 6 à 79 ans (cycle 1) (CHMS, 2013). Le 95^e centile pour le *trans*-DCCA = 3,0 $\mu\text{g/g}$ créatinine (1,62 $\mu\text{mol/mol}$ créat.) et pour le 3-PBA = 2,8 $\mu\text{g/g}$ créatinine (1,48 $\mu\text{mol/mol}$ créat.).

Tableau 26. Distribution des taux d'excrétion urinaire de *trans*-DCCA et 3-PBA (pmol/h/kg pc) durant les 3 jours de suivi chez les travailleurs de la culture du maïs sucré exposés à la perméthrine.

Travailleur	Nombre d'urines	Taux d'excrétion urinaire de <i>trans</i> -DCCA (pmol/h/kg pc)					Taux d'excrétion urinaire de 3-PBA (pmol/h/kg pc)				
		GM	médiane	5 ^e centile	95 ^e centile	maximum	GM	médiane	5 ^e centile	95 ^e centile	maximum
T50	17	2,98	1,58	0,659	31,5	52,2	1,65	2,25	1,04	12,7	20,6
T51	13	3,49	2,99	0,757	61,8	115	13,7	15,7	3,83	86,9	133
T52	15	0,294	0,331	0,072	1,03	1,33	1,59	1,76	0,660	3,37	3,82
T53	17	0,655	0,674	0,169	1,78	2,24	2,36	2,02	0,979	5,96	8,59
T54	14	1,46	1,45	0,552	4,38	4,83	1,91	1,64	0,641	5,02	5,78
T55	18	0,803	0,682	0,172	7,13	12,0	3,19	2,00	0,987	28,8	35,4
T56	22	0,363	0,771	< LOD	1,33	1,35	0,271	0,856	< LOD	2,28	2,98
T57	17	0,372	0,545	< LOD	0,969	1,48	0,450	1,55	< LOD	3,46	4,75
T58	12	0,647	0,669	0,323	1,30	1,33	0,862	1,47	0,058	3,31	4,33
T59	13	1,02	1,24	0,321	2,53	2,53	1,29	1,56	0,207	4,92	5,24
T60	13	0,523	0,562	0,171	1,82	2,42	0,800	1,48	< LOD	14,0	15,0
T61	20	2,42	2,67	0,656	6,47	7,02	4,25	4,96	1,47	13,7	18,8

4.4.3 Excrétion urinaire journalière de *trans*-DCCA et de 3-PBA, et comparaison avec des valeurs de référence biologiques

Afin d'obtenir une indication des risques sanitaires associés à l'exposition professionnelle à la perméthrine, pour chaque travailleur, les quantités totales de *trans*-DCCA et 3-PBA excrétées par jour dans l'urine au cours des trois jours de collectes ont été colligées. Celles-ci ont ensuite été comparées à des valeurs de référence biologiques proposées de 29 et 13 nmol/kg pc/j pour le *trans*-DCCA et 3-PBA, respectivement, et dérivées à partir de la dose de référence établie par le US EPA (2009). Le tableau 27 montre que tous les travailleurs présentaient des valeurs inférieures aux valeurs de référence biologiques dérivées.

Tableau 27. Excrétion urinaire journalière de *trans*-DCCA et de 3-PBA chez des travailleurs exposés à la perméthrine et comparaison avec des valeurs de référence biologiques (VRBs).

	<i>Trans</i> -DCCA				Fraction de la VRB ^{a,b}	3-PBA			Fraction de la VRB ^{a,b}
	Taux d'excrétion quotidien (pmol/kg pc/j)			Taux d'excrétion quotidien (pmol/kg pc/j)		Taux d'excrétion quotidien (pmol/kg pc/j)			
	Jour 1	Jour 2	Jour 3			Jour 1	Jour 2	Jour 3	
T50	71,9	723	70,3	0,024	83,8	245	30,0	0,018	
T51	381	94,6	19,7	0,013	1851	454	96,7	0,139	
T52	14,8	15,5	4,84	0,001	64,1	47,0	33,7	0,005	
T53	22,7	12,9	20,3	0,001	65,8	54,2	64,7	0,005	
T54	70,7	49,6	19,6	0,002	96,0	41,4	22,7	0,007	
T55	52,9	37,7	7,41	0,002	303	57,5	38,0	0,023	
T56	24,7	25,7	9,41	0,001	35,0	17,7	10,1	0,003	
T57	23,0	11,4	13,8	0,001	76,3	40,3	17,3	0,006	
T58	19,4	15,5	15,8	0,001	37,0	39,2	29,4	0,003	
T59	24,3	52,0	15,7	0,002	33,5	61,5	30,2	0,005	
T60	42,0	10,1	13,9	0,001	201	21,2	121	0,015	
T61	144	65,6	36,3	0,005	239	105	97,4	0,018	

^a Valeur de référence biologique estimée par le modèle et qui correspond à l'excrétion quotidienne de 3-PBA et de *trans*-DCCA simulée avec un scénario conservateur d'exposition cutanée de 15 h à une dose équivalente à 0,8 x RfD de 0,25 mg/kg pc/j de perméthrine avec un ratio *cis/trans* de 40:60 (US EPA, 2009) (considérant une fraction d'absorption orale de 0,8).

^b Valeur pour le pire scénario.

4.5 Simulation du profil temporel des travailleurs à l'aide de la modélisation, prédiction des voies principales d'exposition et reconstruction des doses absorbées

Comme mentionné précédemment, les profils urinaires du 3-PBA ont été reproduits, à l'aide du modèle toxicocinétique, chez les travailleurs exposés à la cyperméthrine et à la perméthrine. Les scénarios et conditions d'exposition testés à l'aide du modèle et donnant les meilleurs ajustements aux données observées ont permis de conclure sur les doses absorbées. Pour les travailleurs les plus exposés, le profil temporel a également permis de faire des inférences sur la voie principale d'exposition au cours de la période de suivi. La figure 13 présente les simulations du modèle comparées aux données expérimentales sur les profils urinaires de 3-PBA chez les sept travailleurs les plus exposés et le tableau 28 présente les voies d'exposition prédites à partir de ces profils et des réponses aux questionnaires ainsi que les reconstructions des doses absorbées correspondantes.

À titre de comparaison, une dose de référence absorbée ($RfD_{\text{absorbée}}$) peut être utilisée comme approximation pour l'évaluation des risques. Une telle valeur de 80 et 200 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ a été dérivée pour la cyperméthrine et pour la perméthrine, respectivement, à partir des doses de référence (RfD) de 0,1 $\text{mg}/\text{kg pc}/\text{j}$ de cyperméthrine et de 0,25 $\text{mg}/\text{kg pc}/\text{j}$ de perméthrine établies par le US EPA pour prévenir les effets d'une exposition aiguë et chronique à ces pesticides par ingestion et considérant une fraction d'absorption orale de 0,8 selon la modélisation effectuée dans le présent projet. Sur l'entièreté de la période de suivi biologique chez les travailleurs, les doses absorbées reconstruites par période d'exposition, en équivalent cyperméthrine, variaient entre 0,37 et 2,91 $\mu\text{g}/\text{kg pc}$, ce qui est en dessous des seuils à ne pas dépasser pour prévenir des effets. Les doses absorbées quotidiennes étaient également en deçà des valeurs seuils à ne pas dépasser, la valeur maximale prédite étant de 2,37 $\mu\text{g}/\text{kg pc}/\text{j}$ de cyperméthrine. Dans le cas spécifique du travailleur T51 (tableau 28), la dose journalière absorbée prédite au jour 1 d'exposition pourrait être sous-estimée, car il manquait de données essentielles à la reconstruction de dose. Néanmoins, cette valeur serait tout au plus trois fois supérieure à la prédiction rapportée.

Les simulations prédisent des expositions principalement par voie orale pour la plupart des travailleurs évalués, ce qui serait compatible avec un comportement main-bouche. Les autres figures de cas convergent vers des expositions par voie respiratoire et voie cutanée à certaines périodes.

Les doses absorbées, reconstruites à partir des profils temporels des travailleurs ont aussi été comparées aux estimations de doses obtenues en considérant seulement l'urine du matin et la combinaison des mictions du reste de la journée, pendant les trois jours de suivi biologique. Dans les deux cas, les réponses au questionnaire ont servi à définir le scénario d'exposition. D'autres simulations ont également été réalisées en considérant une exposition par voie orale aux heures des repas (tableau 29 et figure 14). Les résultats incluent uniquement les jours où il n'y avait pas de miction manquante (perte d'urine), ce qui explique certaines différences entre les résultats présentés aux tableaux 28 et 29. Ces comparaisons montrent que les estimés de doses reconstruites étaient du même ordre de grandeur pour les trois scénarios d'exposition testés.

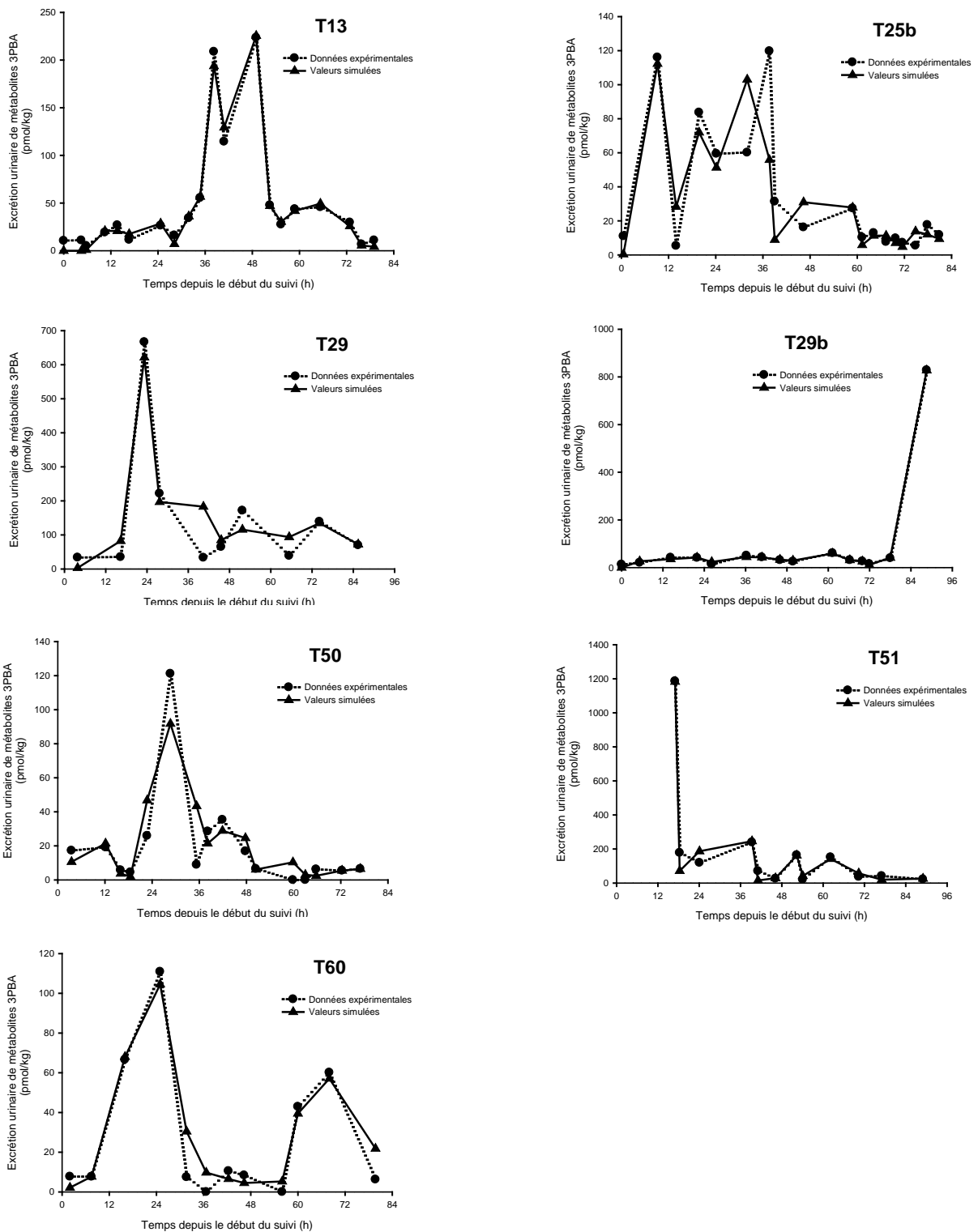


Figure 13. Comparaison des simulations (▲; —) aux données expérimentales (●; - -) sur les profils temporels de 3-PBA établis à partir des collectes urinaires sériées chez les travailleurs et ayant servi à la reconstruction des doses absorbées à l'aide des expositions potentielles répertoriées par questionnaire.

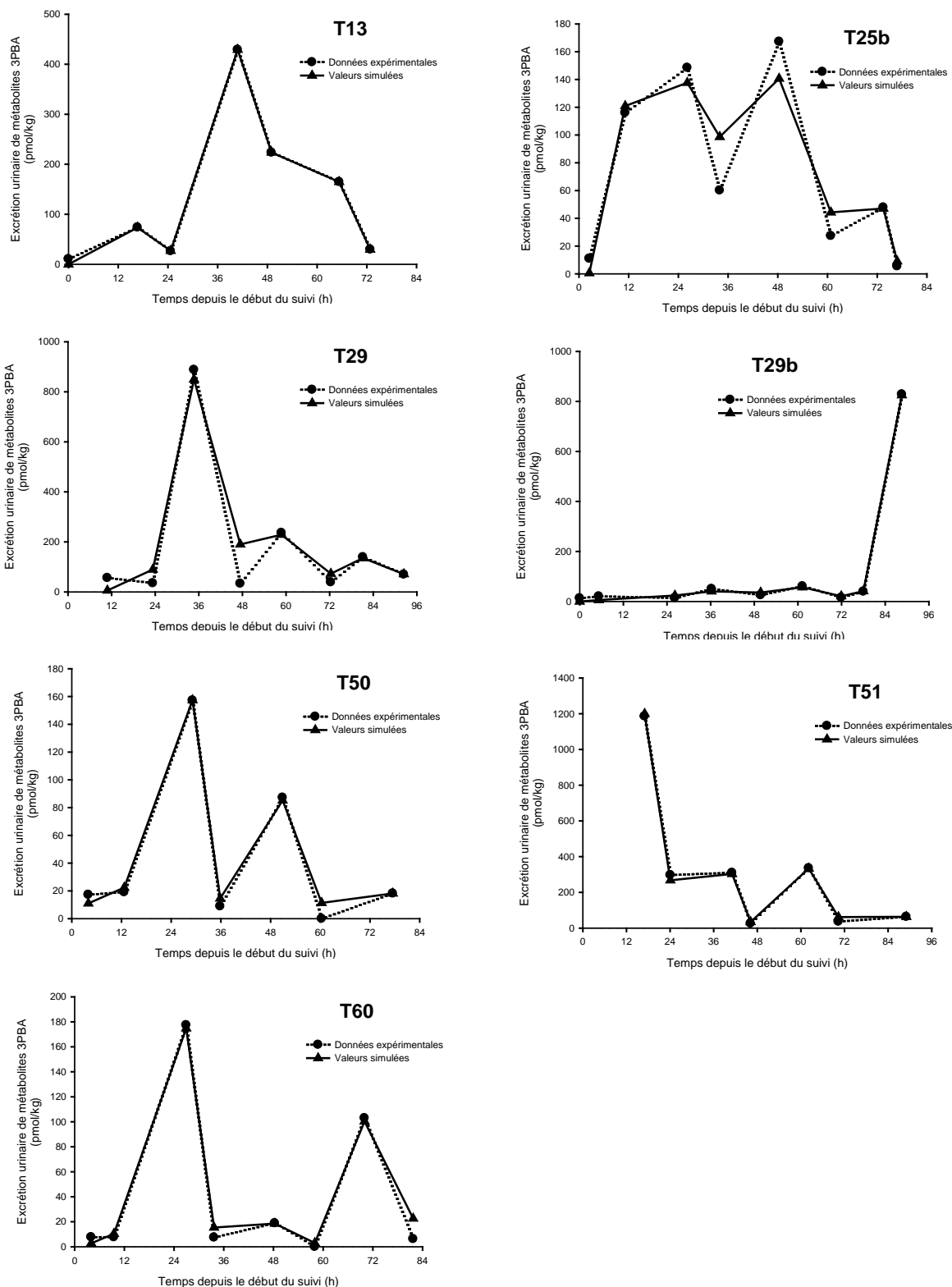


Figure 14. Comparaison des simulations (▲; —) aux données expérimentales (●; ···) sur les quantités de 3-PBA urinaire dans les urines du matin et le cumul des urines du reste de la journée chez les travailleurs et ayant servi à la reconstruction des doses absorbées, à l'aide des expositions potentielles répertoriées par questionnaire.

Tableau 28. Prédiction des voies d'exposition principales et doses absorbées, à l'aide de la modélisation, chez les travailleurs les plus exposés à la perméthrine ou à la cyperméthrine.

Travailleur	Jour de collecte	Moment de l'exposition (min)	Type d'exposition / durée ^a (min)	Dose absorbée (pmol/kg) moyenne	Dose absorbée (pmol/kg/j) moyenne	Dose absorbée (pmol/kg/j) maximum ^b	Dose absorbée en équivalent cyperméthrine ^c (µg/kg/j)	
T13	1	270	orale	43	284	482	0,20	
		390	orale	137				
		450	cutanée / 360	20				
		630	orale	84				
	2	1710	orale	264	2017	3495	1,46	
		1830	orale	346				
		2070	orale	1407				
	3	3150	orale	20	149	187	0,08	
		3270	orale	124				
			3510	orale	5			
Total						4164 pmol/kg/ 54 h	1,73 µg/kg/ 54 h	
T25b	1	1	inhalation / 120	364	364	655	0,27	
	2	660	orale	45	645	1078	0,45	
		840	orale	322				
		1500	orale	277				
	3	2790	orale	19	19	30	0,01	
	4	3540	orale	102	186	323	0,13	
		3960	orale	2				
		4230	orale	81				
	Total						2085 pmol/kg/ 70 h	0,87 µg/kg/ 70 h
	T29	1	25	inhalation / 95	29	29	116	0,05
2		850	orale	787	1883	2612	1,09	
		970	orale	1096				
3		2425	orale	237	420	576	0,24	
		2770	orale	183				
4		3850	orale	268	361	510	0,21	
		4240	orale	93				
5		4540	orale	1	1	4	0,00	
Total						3818 pmol/kg/ 75 h	1,59 µg/kg/ 75 h	
T29b		1	15	inhalation / 75	119	119	207	0,09
	2	660	orale	74	182	233	0,10	
		690	cutanée / 390	89				
	3	1320	orale	19	262	385	0,16	
		2100	orale	154				
		2760	orale	108				
	4	3540	orale	78	262	467	0,19	
		3840	orale	82				
		4200	orale	20				
	5	4350	inhalation / 180	83	3466	3466	2,37	
4980		orale	3466					
Total						6993 pmol/kg/ 83 h	2,91 µg/kg/ 83 h	

Travailleur	Jour de collecte	Moment de l'exposition (min)	Type d'exposition / durée ^a (min)	Dose absorbée (pmol/kg) moyenne	Dose absorbée (pmol/kg/j) moyenne	Dose absorbée (pmol/kg/j) maximum ^b	Dose absorbée en équivalent cyperméthrine ^c (µg/kg/j)
T50	1	1	inhalation / 120	68	68	100	0,04
	2	735	orale	2	356	489	0,20
		1050	orale	6			
	3	1190	orale	347	113	170	0,07
		2130	orale	113			
		3570	orale	8			
	4	3960	orale	5	84	164	0,07
4260		orale	12				
	4560	orale	58				
Total						922 pmol/kg/ 76 h	0,38 µg/kg/ 76 h
T51	1 ^d	360	orale	2261	2723	3836	1,60
		420	orale	462			
	2	1430	inhalation / 720	242	242	313	0,13
	3	2750	orale	432	675	946	0,39
		2870	inhalation / 720	243			
	4	4310	inhalation / 720	31	31	35	0,01
	Total						5130 pmol/kg/ 66 h
T60	1	1	orale	30	30	53	0,02
	2	450	orale	165	368	514	0,21
		960	orale	202			
	3	2400	orale	9	9	13	0,01
	4	3360	orale	208	208	300	0,13
Total						880 pmol/kg/ 56 h	0,37 µg/kg/ 56 h

^a La durée est indiquée uniquement dans le cas d'exposition par inhalation ou par voie cutanée. Les expositions orales sont d'une durée d'une minute.

^b Représente la valeur la plus conservatrice.

^c La conversion en équivalent cyperméthrine permet un estimé de risque plus conservateur qu'en équivalent perméthrine étant donné la plus petite valeur de référence de 0,1 mg/kg pc/j dans ce premier cas.

^d Une sous-estimation de la dose absorbée est possible lors du premier jour d'exposition dans le cas de ce travailleur.

Tableau 29. Comparaison des doses reconstruites à partir des niveaux de 3-PBA urinaires, en considérant trois scénarios d'exposition différents

Travailleur	Jour de collecte	Dose absorbée maximale reconstruite (pmol/kg pc/j)		
		Scénario 1 ^a	Scénario 2 ^b	Scénario 3 ^c
T13	1	482	509	249
	2	3495	3481	1627
	3	187	177	182
T25b	1	1078	1187	486
	2	30	0	479
	3	323	186	134
T29	1	2612	2723	2744
	2	576	578	571
	3	510	521	518
T29b	1	233	276	370
	2	385	330	290
	3	467	398	678
T50	1	489	424	430
	2	170	203	206
	3	170	78	33
T51	1	313	439	343
	2	946	1033	882
	3	35	96	127
T60	1	514	475	502
	2	13	17	14
	3	300	309	325

^a Correspond à la reconstruction des doses absorbées à partir du profil urinaire du 3-PBA et des expositions potentielles répertoriées par questionnaire.

^b Correspond à la reconstruction des doses absorbées à partir des niveaux de 3-PBA dans les urines du matin et la combinaison des urines du reste de la journée au cours des trois jours de suivi biologique ainsi que les expositions potentielles répertoriées par questionnaire.

^c Correspond à la reconstruction des doses absorbées à partir des niveaux de 3-PBA dans les urines du matin et la combinaison des urines du reste de la journée au cours des trois jours de suivi biologique tout en considérant des expositions trois fois par jour par voie orale aux heures de repas (7, 12 et 18 h).

5. DISCUSSION

L'acquisition de données sur les profils temporels de biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine dans des conditions d'exposition contrôlées ainsi que chez des travailleurs exposés en culture maraîchère et en culture de maïs sucré a permis une meilleure connaissance de la toxicocinétique des biomarqueurs d'exposition d'intérêt, le *trans*-DCCA, le *cis*-DCCA et le 3-PBA. Les données acquises chez les volontaires ont en outre mené à raffiner et à lever des incertitudes dans un modèle toxicocinétique pour la perméthrine et pour la cyperméthrine. Ce modèle toxicocinétique a pu être utilisé pour reconstituer les doses absorbées à partir des mesures urinaires sériées de biomarqueurs d'exposition; il a aussi permis d'établir les voies principales d'exposition aux pyréthrinoïdes chez les travailleurs les plus exposés dans notre étude. Le modèle a aussi été utilisé pour dériver des valeurs de référence biologique à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé. Les niveaux de métabolites urinaires chez les travailleurs peuvent donc être directement comparés à ces valeurs de référence biologiques. Cette approche a mené au développement d'outils pour mieux caractériser l'exposition réelle aux pyréthrinoïdes chez les travailleurs et faciliter l'interprétation des données de biosurveillance de l'exposition.

5.1 Cinétique des biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine chez les volontaires exposés de façon contrôlée

L'étude chez les volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine par voie orale a mené à une meilleure compréhension de la cinétique de leurs biomarqueurs d'exposition clés. La fraction d'absorption orale étant élevée pour ces composés (valeur de 0,8 selon la modélisation), ces données ont surtout conduit à une connaissance plus approfondie de leur cinétique, une fois absorbés dans l'organisme. En particulier, elle a permis de confirmer une cinétique similaire des métabolites communs aux deux composés évalués.

Les résultats montrent une absorption et une élimination rapide des pyréthrinoïdes et de leurs métabolites chez l'humain après une exposition par voie orale; l'élimination étant presque complète 84 h après ingestion. Le temps requis pour atteindre la concentration maximale de métabolites dans le plasma (quelques heures) était du même ordre de grandeur que celui rapporté pour le produit mère (3-4 h postingestion selon Gotoh et coll. [1998]). Gotoh et coll. (1998) ont mesuré les concentrations de perméthrine chez un sujet intoxiqué et Anadon et coll. (1991) ont quantifié la perméthrine dans le plasma de rats exposés à de fortes doses de perméthrine (soit 46 mg/kg par voie intraveineuse et 460 mg/kg par intubation gastrique). Dans notre étude, les niveaux de perméthrine et de cyperméthrine dans le plasma des volontaires exposés à la faible dose de 0,1 mg/kg étaient toutefois en dessous du seuil de détection analytique, en lien avec leur métabolisme très rapide (entre 1 et 41 minutes de demi-vie selon le modèle).

Par ailleurs, bien que les études animales ont montré une certaine distribution du composé mère dans les tissus adipeux (Crawford et coll. 1981a; 1981b), l'élimination monophasique du *cis*-DCCA, du *trans*-DCCA et du 3-PBA observée dans le plasma et l'urine de nos volontaires indique un stockage dans les tissus humains relativement transitoire. Les faibles valeurs de limite inférieure de l'estimé de volume de distribution (Vd) établies à partir des profils temporels des

trois métabolites dans le plasma suggèrent également une distribution tissulaire limitée et donc, qu'une fois formés, ces produits de biotransformation restent principalement dans la circulation sanguine. Cependant, la clairance plasmatique plus rapide du *cis*-DCCA par rapport à celle du *trans*-DCCA est en accord avec les données animales montrant une distribution dans les tissus adipeux légèrement plus importante pour la forme *cis* (considérant que la demi-vie d'élimination (k_{elim}) était similaire pour ces deux isomères) (Crawford et coll. 1981a).

Dans le plasma, les demi-vies d'élimination apparentes calculées pour le *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA étaient similaires à celles rapportées à partir des profils sanguins de 3-PBA et de 4OH3PBA chez des rats exposés par voie orale (Anadon et coll. 1991). Dans l'urine, les demi-vies d'élimination apparentes des métabolites calculées étaient aussi du même ordre de grandeur que celles établies pour les métabolites d'autres pyréthrinoïdes (cyfluthrine, deltaméthrine) ainsi que de la pyréthrine à la suite d'une exposition chez des volontaires ou des travailleurs (Khün et coll. 1999; Leng et coll. 1997; 2006a; Sams et Jones, 2012). Cela suggère que les profils temporels des différents biomarqueurs de l'exposition aux pyréthrinoïdes suivant une exposition par voie orale sont régis par les mêmes déterminants biologiques; certains des paramètres toxicocinétiques obtenus dans cette étude pourraient donc être extrapolés à d'autres pyréthrinoïdes.

En accord avec les résultats de la présente étude, après une exposition par voie orale à la cyperméthrine (*trans:cis* 50:50) chez six volontaires, Woollen et coll. (1992) ont rapporté qu'en moyenne 28 % de la dose étaient retrouvés au total dans l'urine sous forme de DCCA (la somme des isomères de *cis*- et *trans*-DCCA) au cours des 120 h postdose. Cela indique qu'en moyenne 36 % de *trans*-cyperméthrine étaient excrétés sous forme de *trans*-DCCA et 19 % de *cis*-cyperméthrine étaient récupérés sous forme de *cis*-DCCA, d'où un rapport *cis/trans* similaire tant pour une exposition à la perméthrine qu'à la cyperméthrine. Les valeurs correspondantes pour le 3-PBA dans l'étude de Woollen et coll. (1992) étaient de 13 % en moyenne, alors qu'un pourcentage de 27 % en moyenne a été obtenu dans notre étude pour la cyperméthrine; néanmoins, la variabilité interindividuelle était assez importante dans les deux études. Bien que les métabolites évalués sont considérés comme des métabolites majeurs, les pourcentages de dose retrouvés dans l'urine inférieurs à 100 % suggèrent la présence d'autres voies métaboliques inconnues, ou encore d'une élimination fécale partielle ou d'une absorption incomplète (Anadon et coll. 1991; Crawford et coll. 1981a; 1981b; Gaughan et coll. 1977; Kaneko et Miyamoto, 2001; Kaneko 2010). Chez le rat, Anadon et coll. (1991) ont rapporté une biodisponibilité de 90 % sur la base de la comparaison des données plasmatiques après exposition par voies intraveineuse et orale, mais une différence interspèces ne peut être exclue.

Les profils temporels observés chez nos volontaires montrent aussi une variabilité interindividuelle dans l'excrétion des biomarqueurs d'exposition, ce qui souligne l'importance de considérer ce facteur lors de la reconstruction de l'exposition à partir de données de biosurveillance. Cette variabilité interindividuelle importante dans les valeurs d'excrétion a également été observée dans l'étude de Woollen et coll. (1992) chez six volontaires exposés par voie orale à la cyperméthrine. Dans le présent travail, des repas constitués de nourriture biologique ont été servis à tous les volontaires, pendant la durée complète de l'étude, afin de limiter l'apport en résidus de pesticides provenant de l'alimentation.

Par ailleurs, les demi-vies de l'ordre de quelques heures obtenues chez les volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine indiquent que, chez des individus exposés de façon répétée, un état d'équilibre entre les doses absorbées par unité de temps et les taux d'élimination devrait être atteint en moins de trois jours d'exposition continue. C'est le cas notamment de la population générale exposée de façon chronique à des résidus de pesticides par l'alimentation. Chez les travailleurs exposés de façon plus aiguë par voie respiratoire, de 75 à 90 % d'une dose hebdomadaire devraient être éliminés après une fin de semaine de deux jours sans exposition. Chez des travailleurs exposés plutôt par voie cutanée, la vitesse d'absorption serait plus lente que par voie orale ou respiratoire, et donc le pic d'absorption s'observerait en dehors des heures de travail, de sorte que les valeurs urinaires pourraient ne pas retomber aux niveaux de base durant cette période (Tomalik-Scharte et coll. 2005). Dans le cas de l'exposition par voie cutanée, la contribution potentielle du métabolisme cutané devrait aussi être évaluée (Woollen et coll. 1992). Par ailleurs, puisque le DCCA est un métabolite commun à seulement quelques pyréthrinoïdes (perméthrine, cyperméthrine et cyfluthrine principalement), alors que le 3-PBA est un métabolite généré par un grand nombre de pyréthrinoïdes (perméthrine, cyperméthrine, lambda-cyhalothrine, deltaméthrine, alléthrine, resméthrine, fenvalérate) (Barr et coll. 2007; 2010), des mesures de plusieurs métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine seraient à privilégier pour l'évaluation de l'exposition et de la contribution relative des autres pyréthrinoïdes à l'excrétion des métabolites communs.

5.2 Modélisation de la cinétique chez les volontaires

Les données recueillies chez les volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine dans des conditions contrôlées se sont avérées utiles pour raffiner le modèle toxicocinétique de Côté et coll. (2014). La détermination en parallèle des profils plasmatiques et urinaires du *trans*-DCCA, du *cis*-DCCA et du 3-PBA chez ces volontaires a en particulier permis de déterminer la constante de transfert k_{MU} des métabolites du sang vers l'urine. Cette constante est un paramètre clé pour réduire les incertitudes du modèle, celle-ci n'ayant pas été déterminée auparavant, étant donné l'absence de données sanguines dans la littérature. Selon le modèle, le taux d'excrétion urinaire des métabolites correspond au profil des métabolites dans le sang multiplié par la constante de transfert k_{MU} . Ainsi, les deux profils seraient directement reliés, ce qui est conforme aux données expérimentales colligées dans le présent projet et montrant que les profils des concentrations de métabolites dans le sang et des taux d'excrétion urinaires évoluent en parallèle. Le modèle s'est avéré robuste non seulement pour reproduire les données obtenues chez les volontaires dans notre étude, mais également celles disponibles dans la littérature (Woollen et coll. 1992).

Cette modélisation a en outre permis de confirmer la cohérence des paramètres toxicocinétiques de clairance, de vitesse d'absorption et d'élimination, déterminés préalablement à partir des profils observés chez les volontaires. Selon le modèle, la vitesse de métabolisme n'est pas une étape limitante régissant les profils temporels des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine dans le sang et l'urine; la vitesse d'absorption par voie orale est également plus rapide que la vitesse d'élimination. La modélisation a également montré que les différences dans la distribution et le métabolisme des isomères *cis*- et *trans*- des pyréthrinoïdes (Crawford et coll. 1981a,b; Nishi et coll. 2006; Ross et coll. 2006; Scollon et coll. 2009) avaient un effet négligeable sur les formes de courbes des profils temporels de métabolites. Cependant, le *cis*-

DCCA était présent en concentration plus faible que le *trans*-DCCA tant dans le plasma que dans l'urine (ratio *trans/cis*-DCCA de 1,7 pour la cyperméthrine et pour la perméthrine, sur la base de la fraction molaire du *trans*isomère administré retrouvée dans l'urine sous forme de *trans*-DCCA, ainsi que celle du *cis*-isomère excrété sous forme de *cis*-DCCA). Cela suggère une excrétion fécale ou un stockage tissulaire transitoire plus important de la forme *cis* que de la forme *trans*, comme observé chez l'animal (Crawford et coll. 1981a,b). En effet, les études animales ont montré que la forme *cis* avait davantage d'affinité pour les tissus adipeux que l'isomère *trans* et une excrétion fécale favorisée après administration orale (Crawford et coll. 1981a,b). Les études *in vitro* sur des cellules animales et humaines ont aussi montré que les formes *trans*-perméthrine et cyperméthrine étaient métabolisées plus rapidement que la forme *cis* (Nishi et coll. 2006; Ross et coll. 2006; Scollon et coll. 2009). De plus, il pourrait y avoir des différences isomériques dans la formation de métabolites autres que le DCCA suivant une exposition aux formes *trans* et *cis*, tels des dérivés oxydatifs de la molécule mère (Kaneko et Miyamoto, 2001).

Par ailleurs, la modélisation a confirmé que les paramètres cinétiques étaient similaires pour la perméthrine et la cyperméthrine, et que les valeurs paramétriques étaient du même ordre de grandeur que celles obtenues dans Côté et coll. (2014). Ce modèle peut donc être utilisé afin de prédire les profils temporels tant de la perméthrine que de la cyperméthrine et de leurs métabolites, suivant différentes voies d'exposition uniques ou combinées (orale, cutanée ou respiratoire) et suivant divers scénarios temporels d'exposition, uniques ou répétés, continus ou intermittents. Cette modélisation suggère également que le modèle pourrait être adapté pour simuler la cinétique d'autres pyréthriinoïdes et de leurs métabolites, et ainsi servir d'outil générique pour reconstruire les doses absorbées et prédire les voies principales d'exposition pour un ensemble de pyréthriinoïdes.

5.3 Cinétique des biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs exposés à la cyperméthrine

5.3.1 Profils temporels du *trans*-DCCA, du *cis*-DCCA et du 3-PBA dans l'urine

En complément de l'étude cinétique réalisée chez les volontaires exposés de façon contrôlée, l'étude chez les travailleurs exposés à la cyperméthrine en cultures maraîchères a permis de mieux comprendre les profils de biomarqueurs urinaires d'exposition aux pyréthriinoïdes après un épisode d'application (préparation/mélange, épandage) ou de travaux dans des champs traités (récolte, désherbage, inspection). Étant donné que les métabolites des pyréthriinoïdes ont des demi-vies courtes, chaque miction urinaire recueillie après une période d'exposition a été utile afin de caractériser cette exposition. Les résultats de l'étude montrent que, pour la majorité des profils de travailleurs, il n'y avait pas de variations temporelles distinctives et indicatives d'une voie d'exposition spécifique, telles que celles observées dans des conditions d'exposition contrôlées. Tous les travailleurs suivis après une exposition à la cyperméthrine étaient en contact avec ce pesticide (application ou travail dans une zone traitée) seulement la première des trois journées de suivi biologique. Seuls quatre profils de travailleurs (12 %) ont montré un accroissement significatif des niveaux biologiques de métabolites au cours de la période de suivi,

ceux de deux applicateurs, dont un ayant fourni deux séries de collectes sériées (T25, T29 et T29b), ainsi que celui d'un travailleur effectuant du désherbage (T13) (figure 10). Les niveaux maximaux d'excrétion pour trois de ces quatre profils ont été observés 18 à 32 h après le début d'une période d'exposition. Le quatrième profil a montré une excrétion maximale à environ 3,5 jours (82 h) après application, ce qui suggère un contact retardé avec du matériel contaminé utilisé pour la pulvérisation quelques jours avant ou encore une exposition dans la zone traitée durant une inspection postapplication.

Les profils temporels ont montré que les concentrations de 3-PBA étaient un peu plus élevées que celles du *trans*-DCCA pour plusieurs travailleurs exposés à la cyperméthrine et, en particulier, les plus fortement exposés. Chez des volontaires exposés par voie orale à la cyperméthrine dans des conditions contrôlées (notre étude et Woollen et coll. [1992]), les concentrations urinaires de 3-PBA étaient similaires à celles de *trans*-DCCA. Les travailleurs pourraient avoir été exposés de façon concomitante à d'autres pyréthrinoïdes pouvant générer du 3-PBA, puisque ce dernier est un métabolite commun à plusieurs pyréthrinoïdes, y compris la lambda-cyhalothrine et la deltaméthrine, qui sont utilisées dans les fermes maraîchères; le *trans*-DCCA, quant à lui, n'est commun qu'à la perméthrine et à la cyperméthrine (Barr et coll. 2010). Toutefois, selon les informations disponibles, la lambda-cyhalothrine et la deltaméthrine n'ont pas été appliquées avant ou pendant la période d'étude dans les zones traitées à la cyperméthrine. Des pyréthrinoïdes précurseurs de 3-PBA pourraient cependant avoir été utilisés dans d'autres exploitations voisines ou les niveaux observés pourraient résulter d'une autre source non identifiée.

5.3.2 Variabilité intra-individuelle dans les mesures urinaires répétées

Les profils temporels chez les travailleurs montrent également une grande variabilité intra-individuelle dans les valeurs d'excrétion au cours de la période de trois jours de suivi biologique. Cela est similaire aux résultats de biosurveillance de l'exposition observés dans d'autres études pour différents contaminants (Fromme et coll. 2007; Meeker et coll. 2005; Whyatt et coll. 2009). En accord avec nos résultats, ils ont signalé une variabilité intra-individuelle plus élevée que la variabilité interindividuelle (Whyatt et coll. 2009), ou du moins une grande variabilité a été notée, jusqu'à un facteur de 200 (Fromme et coll. 2007; Meeker et coll. 2005).

Nos résultats indiquent par ailleurs que la variabilité intra-individuelle dans les concentrations corrigées pour la créatinine était inférieure à celle des taux d'excrétion ajustés au poids corporel du travailleur. Cependant, les profils temporels observés chez les participants fortement exposés étaient semblables lorsque les résultats étaient exprimés en concentration corrigée pour la créatinine ou en taux d'excrétion ajusté au poids corporel. Cela suggère que les deux unités fournissent des informations toxicocinétiques similaires, mais que la correction pour la créatinine pourrait réduire la variabilité physiologique dans le temps chez un même individu. L'impact de la normalisation à la créatinine sur la variabilité intra-individuelle a été démontré pour les substances chimiques éliminées par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, avec une réabsorption tubulaire limitée (Boeniger et coll. 1993; Viau et coll. 2004). Boeniger et coll. (1993) ont également rapporté que l'ajustement à la créatinine limitait l'impact biologique du

degré de dilution des urines et de la variation circadienne dans les valeurs d'excrétion (Boeniger et coll. 1993).

5.3.3 Comparaison des niveaux de biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs avec des valeurs de référence biologiques

En plus de fournir des données sur les profils temporels des biomarqueurs d'exposition aux pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles de la culture légumière, cette étude a permis d'obtenir des informations sur l'ampleur de leur exposition. Lorsque l'on compare les concentrations de métabolites chez les travailleurs de notre étude avec les concentrations biologiques rapportées dans la population canadienne, dans le cadre de l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* (CHMS 2013), quatre travailleurs présentaient une valeur de 95^e centile de concentrations de 3-PBA dépassant le 95^e centile de la population générale. L'échantillon de l'ECMS pouvait cependant inclure des travailleurs exposés à des pesticides. Les valeurs de 95^e centiles de concentration pour les travailleurs de notre étude étaient par ailleurs largement plus élevées que les 95^e centiles ou valeurs maximales rapportés dans les études menées dans la population générale de différents pays (Couture et coll. 2009; Fortin et coll. 2008; Leng et coll. 2006; Le Grand et coll. 2012).

Nos données chez des travailleurs ont également été comparées à d'autres données biologiques chez les travailleurs exposés professionnellement. Dans la plupart de ces études, des mesures urinaires ponctuelles (Panuwet et coll. 2008; Wang et coll. 2007) ou des collectes de 24 h ont été effectuées (Hardt et Angerer, 2003). Chez des agriculteurs allemands et japonais, ainsi que chez des exterminateurs ou travailleurs en serre, les niveaux maximums de 3-PBA urinaires rapportés dans des échantillons ponctuels ou dans des collectes de 24 h étaient du même ordre de grandeur que ceux observés chez nos travailleurs (Hardt et Angerer, 2003; Wang et coll. 2007). Chez des agriculteurs thaïlandais, les concentrations urinaires maximales de DCCA ou de 3-PBA étaient jusqu'à 11 fois plus élevées que celles observées chez nos travailleurs (Panuwet et coll. 2008; Thiphom et coll. 2014). Les habitudes de travail, les équipements de protection utilisés lors de la pulvérisation ou un travail dans les champs ainsi que le climat (chaleur et humidité) sont des facteurs connus pour influencer l'exposition et l'absorption des pesticides (Havenith, 1999).

Les niveaux biologiques observés chez les travailleurs ont en outre été comparés aux valeurs urinaires maximales obtenues chez les volontaires du présent projet exposés à une dose orale aiguë de 0,1 mg/kg pc de cyperméthrine et de perméthrine, ce qui correspond à la valeur de la dose de référence établie par le US EPA pour la cyperméthrine et à ne pas dépasser pour prévenir des effets néfastes sur la santé. Chez ces volontaires, les concentrations maximales étaient de 1144 µmol/mol de créatinine pour le *trans*-DCCA et 672 µmol/mol de créatinine pour le 3-PBA, ce qui est près de 100 fois plus élevé que les valeurs observées chez les travailleurs de notre étude. De plus, les niveaux biologiques observés chez les travailleurs ont été comparés à des valeurs de référence biologiques calculées pour le 3-PBA par notre équipe, en dessous desquelles le risque d'effets sur la santé devrait être négligeable. Bien que plusieurs travailleurs aient présenté des niveaux biologiques qui dépassaient les valeurs observées dans la population générale, tous les travailleurs montraient des valeurs sous ce seuil à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé.

5.3.4 Déterminants des niveaux de biomarqueurs d'exposition au sein du groupe de travailleurs

L'étude a également permis de reconnaître des déterminants des niveaux biologiques de métabolite observés chez les travailleurs de notre étude exposés à la cyperméthrine. Alors que certaines caractéristiques personnelles ou professionnelles, prises individuellement, étaient associées à l'excrétion des métabolites dans le modèle linéaire mixte, seule la tâche professionnelle principale a été associée à l'excrétion de biomarqueurs d'exposition. Les applicateurs de pesticides présentaient ainsi globalement des valeurs biologiques plus élevées que les travailleurs effectuant des tâches telles que le désherbage, la récolte ou l'inspection des champs. D'autres études sur les pesticides ont rapporté des variations dans les niveaux biologiques selon la tâche effectuée (Baldi et coll. 2006; Berthet et coll. 2012b; Dalvie et coll. 2009).

Dans une étude réalisée dans la population générale, des facteurs personnels ou des habitudes de vie, tels que la consommation de médicaments ou l'exposition à la fumée de tabac ont été associés à l'excrétion urinaire des métabolites de pyréthrinoides (Fortin et coll. 2008). Dans la présente étude, seul un faible nombre d'individus ont rapporté fumer ou prendre des médicaments. Il a également été précédemment rapporté que l'ethnie, l'âge et l'heure de collecte influençaient le taux d'excrétion de 3-PBA chez les individus de la population générale des États-Unis (Barr et coll. 2010). Cependant, aucune variable d'exposition liée au travail n'a été évaluée dans cette dernière étude. L'ethnicité et l'âge n'ont pas contribué de manière significative à l'excrétion des métabolites de pyréthrinoides chez les travailleurs de notre étude, ce qui peut aussi s'expliquer par la petite taille de l'échantillon composé principalement de travailleurs hispaniques et par les conditions de santé des travailleurs. Il a également été démontré que la consommation d'alcool pouvait modifier le métabolisme de certains composés chimiques en interférant avec l'activité enzymatique (Choi et coll. 2002; Gueguen et coll. 2006); la consommation d'alcool n'était pas associée à l'excrétion des métabolites de pyréthrinoides dans notre étude.

5.3.5 Simulations Monte-Carlo de l'impact d'un échantillonnage aléatoire avec une mesure unique sur la distribution des niveaux de biomarqueurs au sein d'un groupe de travailleurs

Bien que des variabilités intra-individuelles importantes dans les mesures urinaires répétées sur trois jours aient été observées chez les travailleurs de la culture maraîchère, des simulations Monte-Carlo, par itérations successives, ont montré que la sélection aléatoire d'une valeur biologique unique par travailleur pour déterminer la distribution des niveaux biologiques pour l'ensemble des travailleurs menait à des tendances centrales similaires. En d'autres termes, la sélection aléatoire d'une valeur unique par travailleur contraindrait en partie l'effet de la variabilité temporelle dans les niveaux biologiques chez un individu. Cela est d'un intérêt particulier dans un contexte de comparaison des niveaux biologiques au sein de différents groupes d'exposition homogènes, souvent basés sur des mesures ponctuelles chez des travailleurs (un seul échantillon par travailleur). Les simulations Monte-Carlo effectuées suggèrent ainsi que la tendance centrale dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition au sein d'un groupe suffisamment grand serait

similaire que l'on effectue une seule mesure biologique ou des mesures sériées dans les mêmes périodes de temps et conditions d'exposition.

5.4 Cinétique des biomarqueurs d'exposition chez un sous-groupe de travailleurs exposés à la perméthrine en culture de maïs sucré

5.4.1 Profils et variabilité temporels du *trans*-DCCA, du *cis*-DCCA et du 3-PBA dans l'urine

Les profils d'excrétion urinaire détaillés de biomarqueurs d'exposition ont également été évalués chez un sous-groupe de douze travailleurs exposés à la perméthrine dans la culture de maïs sucré. Comme observé après une exposition à la cyperméthrine en milieu agricole, des variations temporelles ont été observées dans les niveaux urinaires au cours des trois jours de suivi biologique. Toutefois, seuls trois travailleurs, l'applicateur (T50), le superviseur (T51) et un cueilleur (T60) (figure 12), montraient un profil d'absorption et d'élimination, tel qu'établi dans des conditions d'exposition contrôlées. Tous les travailleurs, excepté l'applicateur, étaient en contact avec les pesticides toute la journée, durant les trois jours de suivi biologique.

Comme il a été observé chez les applicateurs exposés à la cyperméthrine, les profils d'excrétion chez l'applicateur étaient compatibles avec une seule exposition à la perméthrine au cours de la période d'étude, mais le pic d'excrétion était observé plus tard que prévu. En effet, le pic était atteint 29 h après le début de l'exposition à la perméthrine alors que, dans des conditions contrôlées, il a été observé en moyenne 8 h après dosage unique par voie orale chez des volontaires et entre 12 et 24 h, selon l'étude, suivant une application cutanée (Tomalik-Scharte et coll. 2005; Woollen et coll. 1992). Cependant, la demi-vie apparente d'élimination du *trans*-DCCA et du 3-PBA (6,4 et 8,7 h) pour le travailleur ayant épandu la perméthrine était similaire à celle observée chez les volontaires exposés par voie orale dans le présent projet (moyenne respective de 5,4 et 5,7 h après l'ingestion). Selon le modèle toxicocinétique, la constante d'absorption orale moyenne de *cis* et de *trans*-perméthrine/cyperméthrine est de 0,32/0,46 h⁻¹ (*cis/trans*) (demi-vie de 2,2 et 1,5 h, respectivement), tandis que la constante d'absorption cutanée moyenne est de 0,033/0,047 h⁻¹ (demi-vie de 20,9/14,7 h, respectivement). Cela suggère que le pic d'excrétion chez l'applicateur est *a priori* compatible avec une exposition cutanée. Néanmoins, le modèle prédit que le temps nécessaire pour récupérer la moitié de la dose absorbée de la perméthrine sous forme de métabolites dans les urines est en moyenne de 8,6 h après une exposition orale et 31,2 h après une exposition cutanée. La demi-vie apparente d'élimination de métabolites pour l'applicateur est donc plus rapide que prévu lors d'une exposition par voie cutanée. Tout comme il a été observé chez les travailleurs appliquant la cyperméthrine dans le présent travail, il semble que l'applicateur de perméthrine ait plutôt été exposé indirectement par contact main-bouche non protégé avec des surfaces ou des vêtements contaminés ou lors de pratiques d'hygiène inadéquates. Cette exposition orale par inadvertance liée à un contact avec des pyréthrinoïdes durant le travail a également été documentée par d'autres auteurs (HSE, 2007).

Pour le superviseur, les profils temporels de 3-PBA et de *trans*-DCCA dans l'urine étaient compatibles avec une coexposition à d'autres pyréthrinoïdes que la perméthrine au cours des 24

premières heures de suivi biologique; la reconstruction des doses quotidiennes absorbées indique, par ailleurs, qu'il était le travailleur le plus exposé à la perméthrine. Le superviseur était le seul travailleur à ne pas porter un pantalon long et des gants lors du travail dans les champs traités à la perméthrine. Le pic d'excrétion du 3-PBA observé au début de la période de biosurveillance (dans les deux premiers échantillons prélevés avant de travailler dans les champs de perméthrine) ne pouvait être attribué à l'exposition à la perméthrine; le superviseur avait explicitement rapporté que la perméthrine n'avait pas été utilisée durant les jours précédant l'échantillonnage, mais avait signalé que la lambda-cyhalothrine (Matador) avait été appliquée dans des champs adjacents. Les différences entre les valeurs de 3-PBA et de *trans*-DCCA peuvent s'expliquer par le fait que le 3-PBA est un métabolite majeur de la lambda-cyhalothrine contrairement au *trans*-DCCA (Kaneko, 2010). Le cueilleur dont le profil cinétique est présenté à la figure 12 (E et F) semblait également avoir été exposé à un pyréthrinolde autre que la perméthrine puisque l'augmentation initiale des niveaux urinaires de 3-PBA était observée avant le début des travaux dans la zone traitée à la perméthrine. Par ailleurs, le profil d'excrétion urinaire de *trans*-DCCA ne suivait pas celui du 3-PBA.

5.4.2 Comparaison des niveaux de biomarqueurs d'exposition chez les travailleurs avec des valeurs de référence biologiques

Les niveaux urinaires observés chez les travailleurs exposés à la perméthrine ont également été comparés à des valeurs de référence biologiques. Quatre travailleurs présentaient un 95^e centile de concentration de 3-PBA dépassant le 95^e centile de la population générale canadienne évaluée dans le cadre de l'*Enquête canadienne sur les mesures de la santé* (CHMS 2013). Cependant, les niveaux biologiques observés chez les travailleurs ont aussi été comparés à des valeurs de référence biologiques calculées pour le *trans*-DCCA et pour le 3-PBA, et à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé. Tous les travailleurs présentaient des valeurs sous ce seuil à ne pas dépasser.

5.5 Prédiction des voies principales d'exposition chez les travailleurs les plus exposés et reconstruction des doses absorbées à l'aide du modèle

La modélisation toxicocinétique effectuée dans le présent projet s'est avérée un outil d'intérêt pour reproduire les profils temporels des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine dans l'urine des travailleurs et prédire les scénarios et voies d'exposition les plus plausibles associés à ce profil. Le modèle a permis de simuler des scénarios d'exposition par voies respiratoire, cutanée et orale. Pour chacun des travailleurs les plus exposés, ces différents scénarios et voies d'exposition ont été testés en séquence. Pour la plupart des travailleurs, une simulation d'une exposition par voie cutanée a conduit à une absorption (vitesse d'augmentation des niveaux biologiques et atteinte des pics d'excrétion) trop lente par rapport aux données observées. Le coefficient d'absorption cutanée utilisé pour ces reconstructions de doses absorbées correspondait à la valeur d'absorption cutanée la plus rapide obtenue à partir d'ajustements aux données de Woollen et coll. (1992) chez des volontaires exposés par voie cutanée, soit 0,1 et 0,09 h⁻¹ pour les formes *trans*- et *cis*-cyperméthrine/perméthrine, respectivement.

Des simulations d'une exposition par voie respiratoire ont également été effectuées pour reproduire les profils d'excrétion urinaire chez les travailleurs les plus exposés. Le coefficient d'absorption par inhalation a été fixé à 4 h^{-1} pour les formes *trans*- et *cis*-cyperméthrine/perméthrine, ce qui est très rapide et en accord avec les données publiées dans la littérature (par ex. Leng et coll. [1997]). Le profil temporel observé lors de la journée d'épandage chez les applicateurs a été reproduit en considérant une exposition par inhalation (travailleurs T25b, T29, T29b, T50).

Toutefois, il est intéressant de noter qu'aux jours deux et trois du suivi biologique chez les applicateurs, de même que pour les travailleurs affectés à des tâches dans les zones traitées (inspection, désherbage ou cueillette), la simulation d'un scénario d'exposition par voie orale (absorption plus lente que par inhalation, mais plus rapide que par voie cutanée) a généralement conduit aux meilleurs ajustements aux profils temporels observés. Néanmoins, selon le modèle, le superviseur dans la culture du maïs présentait un profil temporel compatible avec une exposition concomitante par voie respiratoire et par voie orale au cours de la période de suivi biologique. Les valeurs d'absorption orale, cutanée et respiratoire utilisées dans le modèle sont compatibles avec d'autres données publiées (Bouchard et coll. 2003; Gosselin et coll. 2005; Berthet et coll. 2012a).

Ces expositions par voie orale pourraient *a priori* être attribuées à l'alimentation. Toutefois, étant donné les niveaux médian et maximum observés dépassant les valeurs rapportées dans la population générale canadienne pour tous les applicateurs et certains travailleurs œuvrant dans les champs traités (ECMS 2013), il est fort probable que cette exposition orale provienne d'une ingestion par inadvertance en milieu de travail, à la suite d'un contact main-bouche avec des plants ou du matériel contaminé. Ce type d'exposition a d'ailleurs été rapporté par le HSE (2007). En particulier, le superviseur de la culture du maïs présentait des niveaux biologiques qui dépassaient largement les valeurs de *trans*-DCCA et de 3-PBA observées dans la population générale, ce qui suggère une exposition professionnelle. Ce travailleur ne portait par ailleurs pas d'équipement de protection lors du travail dans les champs (pantalons courts et absence de gants).

Les doses absorbées reconstruites chez les travailleurs étaient toutes en dessous des doses absorbées de 0,08 et 0,2 mg/kg pc/j dérivées à partir des doses de référence par ingestion (RfD) établies par le US EPA pour la cyperméthrine et perméthrine, respectivement, et à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé. Les niveaux étaient également inférieurs au « Acceptable Operator Exposure Level » (AOEL) de 0,06 mg/kg pc/j établi par la Commission européenne et correspondant à une dose interne à ne pas dépasser pour prévenir des effets chez les travailleurs exposés à la cyperméthrine (European Commission 2005). La perméthrine figure parmi les substances qui ne sont plus réglementées selon leur législation (sous Reg. no 00/817/EC).

6. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

6.1 Retombées globales de la recherche

Ce travail a permis de combiner des données cinétiques recueillies dans des conditions contrôlées et en milieu professionnel pour mieux cerner les variations dans le temps des niveaux de biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine après exposition. Les données chez les travailleurs ont en outre permis de déterminer des tâches associées à des expositions plus élevées. À l'aide de la modélisation, des valeurs de référence biologiques (niveaux de biomarqueurs urinaires correspondant à des valeurs limites d'exposition) ont pu être établies et les niveaux de biomarqueurs d'exposition observés chez les travailleurs ont pu être comparés à ces valeurs. La modélisation a également permis d'établir les voies principales d'exposition et les doses absorbées chez les travailleurs, celles-ci pouvant être comparées à des doses de référence absorbées (RfD_{abs} ou AOEL). Ces travaux ont mené à la formulation de diverses recommandations pour la biosurveillance de l'exposition et à l'établissement des perspectives de recherche.

6.2 Recommandations pour la biosurveillance des travailleurs en routine et perspectives de recherche

6.2.1 *Stratégies de surveillance biologique aux niveaux individuel et populationnel*

Dans un contexte de suivi biologique individuel, les données biologiques recueillies dans le présent travail montrent l'importance de mesurer plusieurs métabolites, en particulier le *trans*-DCCA et le 3-PBA, et d'effectuer des collectes sériées pour bien établir le niveau d'exposition professionnelle, les voies d'exposition principales ainsi que les doses absorbées correspondantes chez des individus ciblés. Cela est réaliste dans le contexte où un faible nombre de travailleurs est suivi dans le temps.

Dans le contexte d'études populationnelles, l'intégration de mesures sériées au sein d'un grand nombre d'individus est difficilement réalisable. Les profils temporels de *trans*-DCCA et de 3-PBA observés chez les volontaires et les travailleurs les plus exposés permettent de proposer une stratégie de surveillance biologique alternative pour établir l'importance de l'exposition au sein d'un groupe et comparer des niveaux entre groupes d'exposition homogènes. Ces profils observés indiquent qu'une collecte urinaire préexposition (effectuée après une période d'au moins 48 h sans exposition au pesticide) permettrait d'obtenir des niveaux de base d'exposition. Une collecte en fin de quart de travail après le début d'un épisode d'exposition suivie d'une collecte de la première urine du matin suivant permettraient de cibler les niveaux d'excrétion maximaux, selon les données observées chez les volontaires montrant un pic quelques heures après l'exposition ainsi que chez les travailleurs les plus exposés où le pic d'excrétion était atteint 18 à 32 h suivant le début d'une période d'application ou de travail dans une zone traitée.

Cette stratégie de surveillance est en particulier adaptée au scénario d'exposition des applicateurs, qui montraient un profil d'absorption et d'élimination des métabolites dans le temps

compatible avec un épisode d'exposition défini au cours des trois jours de suivi biologique. Pour ces derniers, la connaissance de l'heure et de la durée d'application, ainsi que toute tâche subséquente associée à un contact potentiel avec du matériel contaminé est aussi essentielle pour comprendre la signification des mesures biologiques. Néanmoins, pour la plupart des travailleurs autres que les applicateurs, il n'y avait pas de profils temporels distinctifs d'un épisode d'exposition et des variations biologiques étaient observées chez les individus au cours du temps. Cela pourrait suggérer une exposition répétée au cours de la période estivale qui a mené à un équilibre entre les doses absorbées et les quantités éliminées par unité de temps. Les excréments seraient ainsi devenues relativement constantes dans le temps (niveaux variables dans le temps, mais restant dans le même ordre de grandeur de valeurs) et refléteraient la charge corporelle atteinte au moment du suivi biologique (Côté et coll. 2014). Dans ce cas, les résultats pourraient également être exprimés sur la base des concentrations corrigées pour la créatinine, qui semblent moins variables chez un individu que les taux d'excrétion.

Les simulations Monte-Carlo suggèrent aussi que la tendance centrale dans les niveaux de biomarqueurs d'exposition au sein d'un groupe de travailleurs serait similaire, que l'on effectue une seule mesure biologique ou des mesures sériées dans les mêmes périodes de temps et conditions d'exposition. Cela présente un intérêt particulier dans le contexte d'études populationnelles où différents groupes d'exposition sont établis et comparés sur la base des niveaux biologiques observés. Cette analyse Monte-Carlo devrait être effectuée de façon plus approfondie pour évaluer le nombre optimal d'échantillons nécessaires pour évaluer plus spécifiquement l'exposition d'un groupe de travailleurs, tout en limitant l'effet de la variabilité intrasujet.

6.2.2 Expositions les plus significatives et facteurs influençant les niveaux biologiques

Par ailleurs, selon les données recueillies dans le présent projet, l'application de pesticides serait généralement la tâche associée aux plus fortes expositions. Une attention particulière devrait donc être portée à ce groupe de travailleurs agricoles dans des études futures ou pour le suivi en routine. Néanmoins, les résultats obtenus montrent également qu'un travail dans une zone traitée (inspection, cueillette ou désherbage) peut accroître l'exposition aux pyréthrinoïdes, ce qui indique que les pratiques de travail ainsi que le port d'équipements de protection individuelle devraient être évalués de façon plus systématique pour l'ensemble des agriculteurs.

Le volet effectué chez les travailleurs exposés à la cyperméthrine ($n = 34$) a également permis de documenter l'impact de différents facteurs reliés au travail (tâche de travail, durée d'exposition, superficie de la ferme) ou de facteurs personnels (âge, origine ethnique, scolarité, statut de fumeur, consommation d'alcool) sur les niveaux biologiques observés. Bien que l'âge et la scolarité aient contribué au modèle linéaire à effets mixtes multivarié (selon l'AIC), seule la tâche de travail a été associée à l'excrétion des métabolites. L'impact de ces divers facteurs sur les niveaux biologiques devrait être mieux évalué et ce, sur un plus grand nombre de travailleurs. Seulement deux ou trois mesures biologiques sériées pourraient être effectuées, comme proposé précédemment, pour des raisons de faisabilité. Dans un tel contexte, les données recueillies par questionnaire devraient être colligées le plus possible par un membre de l'équipe pour s'assurer d'un taux de réponse satisfaisant, ce qui a déjà été un défi dans la présente étude sur un plus

faible nombre de travailleurs. Le questionnaire devrait également être bien adapté à la scolarité et à la langue maternelle du répondant. La coexposition à des pesticides autres que la perméthrine et la cyperméthrine devrait de plus faire l'objet de questions spécifiques puisque plusieurs pesticides peuvent générer les mêmes métabolites; cela a notamment été constaté dans le présent projet malgré les efforts pour limiter la coexposition durant la période de suivi biologique. Bien que le Centre de référence en agriculture et agroalimentaire du Québec (CRAAQ) ait élaboré la base de données SAgE pesticides qui se veut un « outil d'information sur les risques pour la santé et l'environnement ainsi que sur les usages agricoles pour une gestion rationnelle et sécuritaire des pesticides au Québec », les pratiques et l'hygiène de travail, telles que le port d'équipements de protection individuelle, le retrait et le lavage des vêtements de travail, le lavage des mains et les douches, sont d'autant plus de variables à documenter de façon précise pour mieux cerner les facteurs contribuant à l'exposition. Bradman et coll. (2008) ont en particulier noté que le fait de porter ses vêtements de travail uniquement sur les lieux de travail était associé à une plus faible concentration de métabolites dans l'urine pour certains pesticides.

6.2.3 Valeurs de référence biologiques

Par ailleurs, pour le suivi en routine de l'exposition des travailleurs, les valeurs de référence biologiques proposées dans la présente étude constituent des outils simples pouvant être utilisés. Les niveaux des métabolites *trans*-DCCA et 3-PBA mesurés lors des collectes journalières peuvent ainsi être comparés directement à ces valeurs de référence. Étant donné les variations observées dans les niveaux biologiques au cours du temps, les valeurs de référence biologiques proposées, à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé, correspondent aux quantités excrétées au cours d'une journée typique de travail, plutôt qu'une concentration dans une collecte extemporanée. Aucune valeur de référence n'a été rapportée cependant pour le *cis*-DCCA, dont les niveaux urinaires étaient souvent en dessous des limites de détection analytiques. Bien qu'une meilleure sensibilité analytique serait souhaitée pour ce métabolite, il est à noter que l'équipement utilisé pour les analyses est parmi les plus sensibles et spécifiques, disponibles à l'heure actuelle.

6.2.4 Modélisation toxicocinétique, voies d'exposition principales et reconstruction de doses absorbées

La modélisation toxicocinétique effectuée dans le présent travail s'est avérée utile pour prédire les doses absorbées chez les travailleurs. Celle-ci a aussi permis d'établir les voies d'exposition principales chez les individus les plus exposés. En outre, elle a montré que l'exposition orale aux pyréthrinoïdes par inadvertance et associée au travail devrait faire l'objet d'une évaluation plus détaillée, ce qui est directement relié aux pratiques et à l'hygiène de travail (échange main-bouche après contact avec du matériel, plants ou vêtements contaminés).

Il existe toutefois certaines incertitudes qui persistent dans les prédictions du modèle, puisque ce dernier n'a pas été validé avec des données provenant d'individus de différentes origines ethniques. Par ailleurs, le nombre de volontaires dans chacune des études utilisées pour le développement et la validation du modèle était relativement faible. Il reste à évaluer l'impact de la variabilité biologique sur un plus grand nombre de volontaires. Les différences ethniques sont

connues pour avoir un impact surtout sur l'expression et l'activité d'enzymes métaboliques et donc le métabolisme de diverses molécules chimiques (biotransformation de phase I du produit mère en métabolites et conjugaison de phase II à des molécules endogènes hydrophiles) (Frackiewicz et Shiovitz, 2002). Des différences ethniques ont été rapportées dans l'activité de divers cytochromes P450, responsables de la biotransformation de phase I de plusieurs molécules, de la glutathion s-transférase, à l'origine de la conjugaison au glutathion et ses dérivés, ainsi que de l'acétyltransférase, produisant une acétylation (Frackiewicz et Shiovitz, 2002). La perméthrine et la cyperméthrine subissent principalement l'action des carboxylestérases hCE1 et hCE2, bien que la forme *trans* de ces pyréthrinoïdes soit métabolisée beaucoup plus efficacement que la forme *cis*; les cytochromes P450 pourraient également contribuer au métabolisme (Nishi et coll. 2006; Ross et coll. 2006; Scollon et coll. 2009). Il existe toutefois très peu d'information sur l'effet de l'ethnie sur l'activité de ces carboxylesterases ou sur celle des glucurono et sulfotransférases, responsables de la conjugaison de phase II des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine. Ces différences métaboliques pourraient notamment avoir un impact sur la fraction de métabolites excrétée dans l'urine. Néanmoins, l'analyse de sensibilité des paramètres du modèle, rapportée dans Côté et coll. (2014), a montré que le métabolisme avait peu d'influence sur le profil temporel des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine. L'impact du métabolisme cutané comparé au métabolisme hépatique et leur contribution relative devraient également être mieux documentés.

6.2.5 Autre pyréthrinoïde d'intérêt en culture maraîchère

Enfin, lors du volet terrain chez les travailleurs, les responsables des entreprises agricoles ont soulevé qu'ils utilisaient de plus en plus la cyhalothrine (Matador[®]) comme insecticide pyréthrinoïde au détriment de la perméthrine et de la cyperméthrine, étant donné sa plus grande persistance dans l'environnement. Le comportement cinétique de ce pyréthrinoïde et de ses métabolites étant encore très peu évalué, l'approche toxicocinétique développée dans le cadre du présent projet pourrait lui être appliquée.

BIBLIOGRAPHIE

- Anadon, A., Martinez-Larranaga, MR., Diaz, M.J., Bringas, P. (1991). Toxicokinetics of permethrin in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 110(1): 1-8.
- Arcury, T.A., Quandt, S.A., Barr, D.B., Hoppin, J.A., McCauley L, Grzywacz JG, Robson MG (2006). Farmworker exposure to pesticides: Methodologic issues for the collection of comparable data. *Environ. Health Perspect.*, 114(6): 923-928.
- Baldi, I., Lebailly, P., Jean, S., Rouget, L., Dulaurent, S., Marquet, P. (2006). Pesticide contamination of workers in vineyards in France. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 16: 115-124.
- Barr, D.B., Thomas, K., Curwin, B., Landsittel, D., Raymer, J., Lu, C., Donnelly, K.C., Acquavella, J. (2006). Biomonitoring of exposure in farmworker studies. *Environ. Health Perspect.*, 114(6): 936-942.
- Barr, D.B., Leng, G., Berger-Preiss, E., Hoppe, H.W., Weerasekera, G., Gries, W., Gerling, S., Perez, J., Smith, K., Needham, L.L., Angerer, J. (2007). Cross validation of multiple methods for measuring pyrethroid and pyrethrum insecticide metabolites in human urine. *Anal. Bioanal. Chem.*, 389(3): 811-818.
- Barr, D.B., Olsson, A.O., Wong, L.Y., Udunka, S., Baker, S.E., Whitehead, R.D.J., Magsumbol, M.S., Williams, B.L., 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. *Environ. Health Perspect.*, 118: 742-748.
- Berthet, A., Bouchard, M., Valcke, M., Heredia-Ortiz, R. (2012a). Using a toxicokinetic modeling approach to determine Biological Reference Values (BRVs) and to assess human exposure to pesticides. Dans: *Impact of Pesticides*, M. Jokanovic, Academy Publish, pp: 105-142.
- Berthet, A., Heredia-Ortiz, R., Vernez, D., Danuser, B., Bouchard, M. (2012b). 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. *Ann. Occup. Hyg.*, 56 (7): 815-828.
- Boeniger, M.F., Lowry, L.K., Rosenberg, J. (1993). Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 54 (10): 615-627.
- Bouchard, M., Gosselin, N.H., Brunet, R.C., Samuel, O., Dumoulin, M.J., 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. *Toxicol. Sci.*, 73: 182-194.
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R.C., Gosselin, N.H., Bonvalot, Y. (2005). Determination of biological reference values for chlorpyrifos metabolites in human urine using a toxicokinetic model. *J. Occup. Environ. Health*, 2(3): 155-168.
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R.C., Dumas, P., Noisel, N. (2006). Biological monitoring of exposure to organophosphorus insecticides in a group of horticultural greenhouse workers. *Ann. Occup. Hyg.*, 50(5): 505-515.

- Bouchard, M., Brunet, R.C., Carrier, G. (2008). Assessment of absorbed doses of carbaryl and associated health risks in a group of horticultural greenhouse workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 81(3): 355-370.
- Bradman, A., Salvatore, A.L., Boeniger, M., Castorina, R., Snyder, J., Barr, D.B., Jewell, N.P., Kavanagh-Baird, G., Striley, C., Eskenazi, B. (2008). Community-based intervention to reduce pesticide exposure to farmworkers and potential take-home exposure to their families. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 19(1): 79-89.
- Brzak, K.A. (2000). *A rising dose toxicology study to determine the no-observable-effect-levels (NOEL) for erythrocyte acetylcholinesterase (AChE) inhibition and cholinergic signs and symptoms of chlorpyrifos at three dose levels –part B*. Report No. 981176. Toxicology & Environmental Research and Consulting, Dow Chemical Company, Michigan, Midland.
- California Department of Pesticide Regulation (2003). *Summary of pesticide use report data 2002, indexed by chemical*. Sacramento, CA. <http://www.cdpr.ca.gov>. 500 p.
- Casida, J.E., Ueda, K., Gaughan, L.C., Jao, L.T., Soderlund, D.M. (1976). Structure-biodegradability relationships in pyrethroid insecticides. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 3(4): 491-500.
- CDC (2005). *Third national report on human exposure to environmental chemicals*. Atlanta (GA), Center for Disease Control and Prevention, 467 p.
- CDC (2009). *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals*. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), 519 p.
- CHMS (2013). *Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada (CHMS)*. Health Canada's, ISBN: 978-0-660-20754-4.
- Choi, J., Rose, R.L., Hodgson, E. (2002). In vitro human metabolism of permethrin: the role of human alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Pesticides Biochem. Physiol.*, 73: 117-128.
- Choi, J.S., Soderlund, D.M. (2006). Structure-activity relationships for the action of 11 pyrethroid insecticides on rat Na V 1.8 sodium channels expressed in xenopus oocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 211(3): 233-244.
- Côté, J., Bonvalot, Y., Carrier, G., Lapointe, C., Fuhr, U., Tomalik-Scharte, D., Wachall, B., Bouchard, M. (2014). A novel toxicokinetic modeling of cypermethrin and permethrin and their metabolites in humans for dose reconstruction from biomarker data. *PLoS One*, 9(2): e88517.
- Couture, C., Fortin, M.C., Carrier, G., Dumas, P., Tremblay, C., Bouchard, M. (2009a). Assessment of exposure to pyrethroids and pyrethrins in a rural population of the Monteregie area, Quebec, Canada. *J. Occup. Environ. Hyg.*, 6(6): 341-352.
- Crawford, M.J., Croucher, A., Hutson, D.H. (1981a). Metabolism of cis- and trans-cypermethrin in rats, balance and tissue retention study. *J. Agric. Food Chem.*, 29(1): 130-135.
- Crawford, M.J., Croucher, A., Hutson, D.H. (1981b). The metabolism of the pyrethroid insecticide cypermethrin in rats: excreted metabolites. *Pestic. Sci.*, 12: 399-411.
- Crow, J.A., Borazjani, A., Potter, P.M., Ross, M.K. (2007). Hydrolysis of pyrethroids by human and rat tissues: examination of intestinal, liver and serum carboxylesterases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 221: 1-12.

- Dalvie, M.A., Africa, A., Solomons, A., London, L., Brouwer, D., Kromhout, H. (2009). Pesticide exposure and blood endosulfan levels after first season spray amongst farm workers in the Western Cape, South Africa. *J. Environ. Sci. Health (B)*, 44 (3): 271-277.
- Davanzo, F., Settimi, Faraoni, L., Maiozzi, P., Travaglia, A., Marcello, I. (2004). Agricultural pesticide-related poisonings in Italy: cases reported to the Poison Control Centre of Milan in 2000-2001. *Epidemiol. Prev.*, 28(6): 330-337.
- Dilek, F., Muranli, G. (2013). Genotoxic and cytotoxic evaluation of pyrethroid insecticides λ -cyhalothrin and α -cypermethrin on human blood lymphocyte culture. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 90: 357-363.
- Eadsforth, C.V., Baldwin, M.K. (1983). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide, cypermethrin. *Xenobiotica*, 13(2): 67-72.
- Eadsforth, C.V., Bragt, P.C., van Sittert, N.J. (1988). Human dose-excretion studies with pyrethroid insecticides cypermethrin and alphacypermethrin: relevance for biomonitoring. *Xenobiotica*, 18: 603-614.
- Emara, A.M., Draz, E.I. (2007). Immunotoxicological study of one of the most common over-the-counter pyrethroid insecticide products in Egypt. *Inhal. Toxicol.*, 19(12): 997-1009.
- European Commission (2005). *Review report for the active substance cypermethrin finalized in the Sanning Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 15 February 2005*. European Commission Health & Consumer Protection Directorate – General, 35 p.
- Fortin, M.C., Bouchard, M., Carrier, G., Dumas, P. (2008). Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environ. Res.*, 107: 343-350.
- Frackiewicz, E.J., Shiovitz, T.M. (2002). *Ethnic and racial differences in pharmacokinetics of drug metabolism dans: Ethnicity in drug development and therapeutics*. Cambridge University Press, New York.
- Fromme, H., Bolte, G., Koch, H.M., Angerer, J., Boehmer, F., Drexler, H., Mayer, R., Liebl, B. (2007). Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, 210: 21-33.
- Gaughan, L.C., Unai, T., Casida, J.E. (1977). Permethrin metabolism in rats. *J. Agric. Fd. Chem.*, 25: 9-17.
- Gorse, I., Balg, C. (2013). *Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2010*, Québec. Ministère du Développement durable, de l'Environnement, de la Faune et des Parcs, 85 p.
- Gosselin, N.H., Bouchard, M., Brunet, R.C., Dumoulin, M.J., Carrier, G. (2005). Toxicokinetic modeling of parathion and its metabolites in humans for the determination of biological reference values. *Toxicol. Mech. Methods*, 15(1): 33-52.
- Gotoh, Y., Kawakami, M., Matsumoto, N., Okada, Y. (1998). Permethrin emulsion ingestion: clinical manifestation and clearance of isomers. *Clin. Toxicol.*, 36: 57-61.
- Griffin, P., Mason, H., Heywood, K., Cocker, J. (1999). Oral and dermal absorption of chlorpyrifos: a human volunteer study. *Occup. Environ. Med.*, 56: 10-13.

- Gueguen, Y., Mouzat, K., Ferrari, L., Tissandie, E., Lobaccaro, J.M.A., Batt, A.M., Paquet, F., Voisin, P., Aigueperse, J., Gourmelon, P., Souidi, M. (2006). Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. *Ann. Biol. Clin.*, 64 (6): 535-548.
- Hadnagy, W., Leng, G., Sugiri, D., Ranft, U., Idel, H. (2003). Pyrethroids used indoors--immune status of humans exposed to pyrethroids following a pest control operation--a one year follow-up study. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 206(2): 93-102.
- Hardt, J., Angerer, J. (2003). Biological monitoring of workers after the application of insecticidal pyrethroids. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 76(7): 492-498.
- Havenith, G. (1999). Heat balance when wearing protective clothing. *Ann. Occup. Hyg.*, 43 (5): 289-296.
- He, F., Wang, S., Liu, L., Chen, S., Zhang, Z., Sun, J. (1989). Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch. Toxicol.*, 63: 54-58.
- Housset, P., Dickmann, R. (2009). A promise fulfilled – pyrethroid development and the benefits for agriculture and human health. *Bayer CropScience Journal*, 62(2): 135-143.
- HSE (2007). *Inadvertent ingestion exposure in the workplace*. Research Park North, Riccarton, Edinburgh: Institute for Occupational Medicine, Health and Safety Executive (HSE), 96 p.
- INSPQ (2012). *Étude sur la présence de résidus chimiques dans les aliments consommés au Québec*. Direction de la santé environnementale et de la toxicologie, Gouvernement du Québec, ISBN: 978-2-550-66727-8, 119 p.
- Kaneko, H. (2010). Pyrethroid chemistry and metabolism. Dans: *Hayes Handbook of pesticide toxicology*, R. Krieger, Academic Press, pp: 1635-1663.
- Kaneko, H., Miyamoto, J. (2001). Pyrethroid chemistry and metabolism. Dans: *Hayes Handbook of Pesticide Toxicology*, R. Krieger, Academic Press, pp: 1263-1288.
- Krieger, R.I., Thongsinthusak, T. (1993). Captan metabolism in humans yields two biomarkers, tetrahydrophthalimide (THPI) and thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid (TTCA) in urine. *Drug & Chem. Toxicol.*, 16(2): 207-225.
- Kühn, K.H., Wieseler, B., Leng, G., Idel, H. (1999). Toxicokinetics of pyrethroid in humans: consequences for biological monitoring. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 62: 101-108.
- Leng, G., Kühn, K.H., Idel, H. (1996). Biological monitoring of pyrethroid metabolites in urine of pest control operators. *Toxicol. Lett.*, 88(1-3): 215-220.
- Leng, G., Leng, A., Kühn, K.H., Lewalter, J., Pauluhn, J. (1997). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profil following inhalation. *Xenobiotica*, 27: 1273-1283.
- Leng, G., Gries, W. (2006). Determination of pyrethroids in blood plasma and pyrethroids/perméthrine metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry and high-resolution GC-MS. Dans: *Methods in biotechnology*, vol 19, Pesticides protocols. J.L. Martinez Vidal et A. Garrido Frenich, Humana Press inc, Totowa NJ, pp: 17-33.
- Le Grand, R., Dulaurent, S., Gaulier, J.M., Saint-Marcoux, F., Moesch, C., Lachâtre, G. (2012). Simultaneous determination of five synthetic pyrethroids metabolites in urine by liquid

chromatography-tandem mass spectrometry: application to 39 persons without known exposure to pyrethroids. *Toxicol. Lett.*, 210 (2): 248-253.

Le Quesne, P.M., Maxwell, I.C., Butterworth, S.T.G. (1980). Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: a clinical and electrophysiological assessment. *Neurotoxicol.*, 2: 1-11.

Madsen, C., Claesson, M.H., Ropke, C. (1996). Immunotoxicity of the pyrethroid insecticides deltamethrin and alpha-cypermethrin. *Toxicol.*, 3: 219-227.

MAPAQ- Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (2010). L'emploi bioalimentaire, Site consulté le 2013-05-23 au: <http://www.mapaq.gouv.qc.ca/fr/md/statistiques/Pages/emploi.aspx>.

Martin, C., Riou, B., Vallet, B. (2006). *Physiologie humaine appliquée*: Wolters Kluwer, France, 1098 p.

MDDEP (2012). *Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année (2009)*, Québec, ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, ISBN 978-2-550-64375-3, 85 p.

MDDEP (2014). *Toxicité relative des principaux ingrédients actifs contenus dans les pesticides d'usage commercial utilisés dans les espaces verts*, 32 p.

Meeker, J.D., Barr, D.B., Ryan, L., Herrick, R.F., Bennett, D.H., Bravo, R., Hauser, R. (2005). Temporal variability of urinary levels of nonpersistent insecticides in adult men. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 15: 271-281.

Mirfazaelian, A., Kim, K.B., Anand, S.S., Kim, H.J., Tornero-Velez, R., Bruckner, J.V., Fisher, J.W. (2006). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for deltamethrin in the adult Sprague-Dawley rat. *Toxicol. Sci.*, 93: 432-442.

Moretto, A. (1991). Indoor spraying with the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin: effects on spraymen and inhabitants of sprayed houses. *Bull. WHO*, 69 (5): 591-594.

NHANES (2009). *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals National Health and Nutrition Examination Survey*, Atlanta (GA), 529 p.

Nishi, K., Huang, H., Kamita, S.G., Kim, I.H., Morisseau, C., Hammock, B.D. (2006). Characterization of pyrethroid hydrolysis by the human liver carboxylesterases hCE-1 and hCE-2. *Arch. Biochem. Biophys.*, 445: 115-123.

Oulhote, Y., Bouchard, M.F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environ. Health Perspect.*, 121: 1378-1384.

Panuwet, P., Prapamontol, T., Chantara, S., Thavornnyuthikarn, P., Montesano, M.A., Whitehead, R.D., Barr, D.B. (2008). Concentrations of urinary pesticide metabolites in small-scale farmers in Chiang Mai province, Thailand. *Sci. Total. Environ.*, 407(1): 655-668.

Peshin, S.S., Srivastava, A., Halder, N., Gupta, Y.K. (2014). Pesticide poisoning trend analysis of 13 years: a retrospective study based on telephone calls at the National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *J. Forensic Leg. Med.*, 22: 57-61.

- Power, L.E., Sudakin, D.L. (2007). Pyrethrin and pyrethroid exposures in the United States: a longitudinal analysis of incidents reported to poison centers. *J. Med. Toxicol.*, 3: 94-99.
- Ross, M.K., Borazjani, A., Edwards, C.C., Potter, P.M. (2006). Hydrolytic metabolism of pyrethroids by human and other mammalian carboxylesterases. *Biochem. Pharmacol.*, 71(5): 657-669.
- Renwick, A.G. (2008). *Toxicokinetics*. Dans: Principles and Methods of Toxicology, Fifth Edition, A. Wallace Hayes, Informa Health Care: New York, pp: 179-230.
- Sage pesticide (2014). *Outil d'information sur les risques pour la santé et l'environnement ainsi que sur les usages agricoles pour une gestion rationnelle et sécuritaire des pesticides au Québec*. Site consulté le 2014-06-23 au : <http://www.sagepesticides.qc.ca/>.
- Sams, C., Jones, K. (2012). Biological monitoring for exposure to deltamethrin: A human oral dosing study and background levels in the UK general population. *Toxicol. Lett.*, 213: 35-38.
- Samuel, O., St-Laurent, L., Dumas, P., Langlois, E., Gingras, G. (2002). Pesticides en milieu serricole – *Caractérisation de l'exposition des travailleurs et évaluation des délais de réentrée*. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail, rapport R315, Québec, 79 p.
- Schettgen, T., Heudorf, U., Drexler, H., Angerer, J. (2002). Pyrethroid exposure of the general population – is this due to diet? *Toxicol. Lett.*, 134: 141-145.
- Scollon, E.J., Starr, J.M., Godin, S.J., DeVito, M.J., Hughes, M.F. (2009). In vitro metabolism of pyrethroid pesticides by rat and human hepatic microsomes and cytochrome p450 isoforms. *Drug Metab. Dispos.*, 37(1): 221-228.
- Shelton, J.F., Geraghty, E.M., Tancredi, D.J., Delwiche, L.D., Schmidt, R.J., Ritz, B. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE Study. *Environ. Health Perspect.*, 122: 1103-1109.
- Sidon, E.W., Moody, R.P., Franklin, C.A. (1988). Percutaneous absorption of cis- and trans-permethrin in rhesus monkeys and rats: anatomic site and interspecies variation. *J. Toxicol. Environ. Health*, 23(2): 207-216.
- Soderlund, D.M., Clark, J.M., Sheets, L.P., Mullin, L.S., Piccirillo, V.J., Sargent, D., Stevens, J.T., Weiner, M.L. (2002). Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology*, 171(1): 3-59.
- Thiphom, S., Prapamontol, T., Chantara, S., Mangklabruks, A., Suphavilai, C., Ahn, K.C., Gee, S.J., Hammock, B.D. (2014). Determination of the pyrethroid insecticide metabolite 3-PBA in plasma and urine samples from farmer and consumer groups in northern Thailand. *J. Environ. Sci. Health*, (B)49: 15-22.
- Thomas, R., Bigelow, P.I., Keefe, T.J., Yang, R.S.H. (1996). Variability in biological exposure indices using physiologically based pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 57: 23-32.
- Tomalik-Scharte, D., Lazar, A., Meins, J., Bastian, B., Ihrig, M., Wachall, B., Jetter, A., Tantecheva-Poór, P., Mahrle, G., Fuhr, U. (2005). Dermal absorption of permethrin following topical administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 61: 399-404.

- Tornero-Velez, R., Davis, J., Scollon, E.J., Starr, J.M., Setzer, R.W. (2012). A Pharmacokinetic model of cis- and trans-permethrin disposition in rats and humans with aggregate exposure application. *Toxicol. Sci.*, 130(1): 33–47.
- US EPA (2006). *Reregistration eligibility decision (RED) for cypermethrin*. U.S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances, EPA OPP-2005-0293.
- US EPA (2007). *Reregistration eligibility decision (RED) for permethrin*. U.S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances, EPA 738-R-06-017.
- US EPA (2009). *Reregistration Eligibility Decision (RED) for Permethrin*. U.S. Environmental Protection Agency, Prevention, Pesticides and Toxic Substances, EPA 738-R-06-017.
- US EPA. (2012). Pounce 3.2 EC (pp. 13). Philadelphia: Agricultural Products Group.
- Vermeulen, R., Stewart, P., Kromhout, H. (2002). Dermal exposure assessment in occupational epidemiologic research. *Scan. J. Work Environ. Health*, 28: 371-385.
- Viau, C., Lafontaine, M., Payan, J.P. (2004). Creatinine normalization in biological monitoring revisited: the case of 1-hydroxypyrene. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 77: 177-185.
- Viel, J.F., Warembourg, C., Le Maner-Idrissi, G., Lacroix, A., Limon, G., Rouget, F., Monfort, C., Durand, G., Cordier, S., Chevrier, C. (2015). Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ. Int.*, 82: 69-75.
- Walters, J.K., Boswell, L.E., Green, M.K., Heumann, M.A., Karam, L.E., Morrissey, B.F., Waltz, J.E. (2009). Pyrethrin and pyrethroid illnesses in the Pacific northwest: a five-year review. *Public Health Rep.*, 124(1): 149-159.
- Wax, P.M., Hoffman, R.S. (1994). Fatality associated with inhalation of a pyrethrin shampoo. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 32: 457-460.
- Wang, D., Kamijima, M., Imai, R., Suzuki, T., Kameda, Y., Asai, K., Okamura, A., Naito, H., Ueyama, J., Saito, I., Nakajima, T., Goto, M., Shibata, E., Kondo, T., Takagi, K., Takagi, K., Wakusawa, S. (2007). Biological monitoring of pyrethroid exposure of pest control workers in Japan. *J. Occup. Health*, 49(6): 509-514.
- Whyatt, R.M., Garfinkel, R., Hoepner, L.A., Andrews, H., Holmes, D., Williams, M.K., Reyes, A., Diaz, D., Perera, F.P., Camann, D.E., Barr, D.B. (2009). A Biomarker validation study of prenatal chlorpyrifos exposure within an inner-city cohort during pregnancy. *Environ. Health Perspect.*, 117(4): 559-567.
- Woollen, B.H., Marsh, J.R., Laird, W.J.D., Lesser, J.E. (1992). The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica*, 22: 983-991.
- Zhao, M., Chen, F., Wang, C., Zhang, Q., Gan, J., Liu, W. (2010). Integrative assessment of enantioselectivity in endocrine disruption and immunotoxicity of synthetic pyrethroids. *Environmental Pollution*, 158: 1968–1973.
- Zuur, A., Ieno, E.N., Walker, N., Saveliev, A.A., Smith, G.M. (2009). *Mixed effects models and extensions in ecology with R. Statistics for Biology and Health*. Springer Science, 574 p.

ANNEXE A – ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES DU MODÈLE TOXICOCINÉTIQUE

Résolution mathématique des équations différentielles

Afin d'obtenir les équations analytiques décrivant le modèle, il est nécessaire de décrire les équations différentielles. Pour alléger l'écriture, les équivalences sont présentées ci-dessous. Les huit compartiments du modèle de la forme *cis*- et *trans*- de la perméthrine et de la cyperméthrine sont représentés par A1 à A8:

$$A0 = RT(t); \quad A1 = D(t); \quad A2 = GI(t); \quad A3 = B(t); \quad A4 = S(t); \quad A5 = M_{nonobservé}(t); \quad A6 = M(t); \\ A7 = U(t) \text{ et } A8 = F(t).$$

Les constantes de transfert sont représentées par :

$$x_0 = k_{abs_inh}, \quad x_1 = k_{abs_dermal}, \quad x_2 = k_{abs_oral}, \quad x_3 = k_{BS}, \quad x_4 = k_{SB}, \quad x_5 = k_{BM_nonobservé}, \quad x_6 = k_{BM}, \\ x_7 = k_{MU}, \quad x_8 = k_{MF}, \quad g_i = g_{inh}(t), \quad g_d = g_{dermal}(t), \quad g_o = g_{oral}(t)$$

Cinétique de la *cis*-/*trans*-perméthrine et cyperméthrine et des métabolites *cis*- et *trans*-DCCA

Toutes les équations différentielles représentant les compartiments par lesquels le produit mère entre dans l'organisme et se biotransforme en métabolites *cis*- et *trans*-DCCA sont décrits sous la forme matricielle :

$$\begin{pmatrix} \frac{dA0}{dt} \\ \frac{dA1}{dt} \\ \frac{dA2}{dt} \\ \frac{dA3}{dt} \\ \frac{dA4}{dt} \\ \frac{dA5}{dt} \\ \frac{dA6}{dt} \\ \frac{dA7}{dt} \\ \frac{dA8}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -x_0A0 + g_i & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -x_1A1 + g_d & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -x_2A2 + g_o & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ x_0A0 & x_1A1 & x_2A2 & -(x_3 + x_5 + x_6)A3 & x_4A4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_3A3 & -x_4A4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_5A3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & x_6A3 & 0 & 0 & -(x_7 + x_8)A6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_7A6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & x_8A6 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Pour résoudre ce système, la première étape consiste à solutionner la première équation différentielle représentant le compartiment gastro-intestinal pour ensuite solutionner les suivantes en ordre chronologique. Dans ce cas, il peut donc être posé que $g_o = Dose\ absorbée$. La représentation de l'équation du compartiment A2 (absorption gastro-intestinale) est :

$$A2(t) = g_o e^{-x_2 t}.$$

La représentation analytique du compartiment A3 (pyréthrinoides dans le sang et les tissus en équilibre avec le sang) s'écrit :

$$A3(t) = C1e^{\lambda_1 t} (x_4 + \lambda_1) + C2e^{\lambda_2 t} (x_4 + \lambda_2) + e^{-x_2 t} (\beta_1 \psi + \beta_2 \theta)$$

où

$$\alpha = -(x_3 + x_5 + x_6); \quad \gamma = (x_4 - \alpha); \quad \phi = x_4(-\alpha - x_3); \quad \lambda_{1,2} = \frac{\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 - 4\phi}}{2}; \quad \beta_1 = x_4 + \lambda_1; \quad \beta_2 = x_4 + \lambda_2;$$

$$\psi = -\frac{x_2 g_o}{(\beta_1 - \beta_2)(\lambda_1 + x_2)}; \quad \theta = \frac{x_2 g_o}{(\beta_1 - \beta_2)(\lambda_2 + x_2)}; \quad C2 = \frac{-\psi - \theta + \frac{\beta_1 \psi + \beta_2 \theta}{x_4 + \lambda_1}}{1 - \frac{x_4 + \lambda_2}{x_4 + \lambda_1}} = -\theta; \quad C1 = \frac{-(\beta_1 \psi + \beta_2 \theta) - (x_4 + \lambda_2)C2}{x_4 + \lambda_1} = -\psi$$

Le compartiment A4 (stockage) est représenté par l'équation analytique :

$$A4(t) = C1e^{\lambda_1 t} (x_3) + C2e^{\lambda_2 t} (x_3) + e^{-x_2 t} (x_3 \psi + x_3 \theta).$$

Le compartiment A5 (métabolites non observés dans l'organisme) est représenté par l'équation analytique :

$$A5(t) = x_5 \left(\frac{C1(x_4 + \lambda_1)}{\lambda_1} e^{\lambda_1 t} + \frac{C2(x_4 + \lambda_2)}{\lambda_2} e^{\lambda_2 t} - \frac{(\beta_1 \psi + \beta_2 \theta)}{x_2} e^{-x_2 t} + K5 \right)$$

$$\text{où } K5 = \frac{(\beta_1 \psi + \beta_2 \theta)}{x_2} - \frac{C1(x_4 + \lambda_1)}{\lambda_1} - \frac{C2(x_4 + \lambda_2)}{\lambda_2}$$

Le compartiment A6 (métabolites dans l'organisme) est représenté par l'équation analytique :

$$A6 = x_6 \left(-\psi \frac{(x_4 + \lambda_1)}{(\lambda_1 + \rho)} e^{\lambda_1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda_2)}{(\lambda_2 + \rho)} e^{\lambda_2 t} + \frac{(\beta_1 \psi + \beta_2 \theta)}{(\rho - x_2)} e^{-x_2 t} + K e^{-\rho t} \right)$$

$$\text{où } \rho = x_7 + x_8; \quad K = \frac{x_2 g_o}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\rho - x_2)} \left[\frac{\beta_1}{\rho + \lambda_1} - \frac{\beta_2}{\rho + \lambda_2} \right].$$

Le taux d'excrétion urinaire est représenté en multipliant l'équation de A6(t) par x_7 . L'équation devient donc :

$$QU_{DCCA} = x_6 x_7 \left(-\psi \frac{(x_4 + \lambda_1)}{(\lambda_1 + \rho)} e^{\lambda_1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda_2)}{(\lambda_2 + \rho)} e^{\lambda_2 t} + \frac{(\beta_1 \psi + \beta_2 \theta)}{(\rho - x_2)} e^{-x_2 t} + K e^{-\rho t} \right).$$

Le compartiment A7 (métabolites dans l'urine) est représenté par l'équation analytique :

$$A7(t) = x_6 x_7 \left(C1 \frac{(x_4 + \lambda_1)}{(\lambda_1 + \rho)\lambda_1} e^{\lambda_1 t} + C2 \frac{(x_4 + \lambda_2)}{(\lambda_2 + \rho)\lambda_2} e^{\lambda_2 t} - \frac{(\beta_1 \psi + \beta_2 \theta)}{(\rho - x_2)x_2} e^{-x_2 t} - \frac{K}{\rho} e^{-\rho t} + C \right)$$

$$\text{où } C = - \left[C1 \frac{(x_4 + \lambda_1)}{(\lambda_1 + \rho)\lambda_1} + C2 \frac{(x_4 + \lambda_2)}{(\lambda_2 + \rho)\lambda_2} - \frac{(\beta_1 \psi + \beta_2 \theta)}{(\rho - x_2)x_2} - \frac{K}{\rho} \right].$$

Et enfin, le compartiment A8 (métabolites dans les fèces) est représenté par l'équation :

$$A8(t) = x_6 x_8 \left(C1 \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho) \lambda 1} e^{\lambda 1 t} + C2 \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho) \lambda 2} e^{\lambda 2 t} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2) x_2} e^{-x_2 t} - \frac{K}{\rho} e^{-\rho t} + C \right).$$

Cinétique du 3-PBA

La cinétique du 3-PBA peut être représentée par les mêmes équations différentielles et solutions que celles présentées précédemment, à l'exception des compartiments A6, A7 et A8. En fait, il faut considérer les métabolites générés par la forme *cis*- et ceux de la forme *trans*-perméthrine ou cyperméthrine. Chacune des formes génère le métabolite 3-PBA.

Le compartiment A6 (métabolites dans l'organisme) est représenté par l'équation analytique :

$$A6(t) = x_6 \left[\begin{array}{l} \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)} e^{\lambda 2 t} + \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)} e^{-x_2 t} + K e^{-\rho t}) \right]_{CIS} \\ + \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)} e^{\lambda 2 t} + \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)} e^{-x_2 t} + K e^{-\rho t}) \right]_{TRANS} \end{array} \right]$$

$$\text{où } K_{cis} = \left[\frac{x_2 g_o}{(\lambda 1 - \lambda 2)(\rho - x_2)} \left[\frac{\beta 1}{\rho + \lambda 1} - \frac{\beta 2}{\rho + \lambda 2} \right] \right]_{CIS} ; \quad K_{trans} = \left[\frac{x_2 g_o}{(\lambda 1 - \lambda 2)(\rho - x_2)} \left[\frac{\beta 1}{\rho + \lambda 1} - \frac{\beta 2}{\rho + \lambda 2} \right] \right]_{TRANS}$$

Il faut cependant remarquer, dans les équations précédentes, que l'expression ρ n'a pas d'attribution spécifique à une forme *cis*- ou *trans*-. Le taux d'excrétion urinaire peut donc s'écrire comme suit :

$$QU_{3PBA} = x_6 x_7 \left[\begin{array}{l} \left[-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)} e^{\lambda 2 t} + \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)} e^{-x_2 t} + K e^{-\rho t} \right]_{CIS} \\ + \left[-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)} e^{\lambda 2 t} + \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)} e^{-x_2 t} + K e^{-\rho t} \right]_{TRANS} \end{array} \right].$$

Le compartiment A7 (métabolites dans l'urine) s'écrit comme suit :

$$A7(t) = x_6 x_7 \left[\begin{array}{l} \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho) \lambda 1} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho) \lambda 2} e^{\lambda 2 t} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2) x_2} e^{-x_2 t} - \frac{K}{\rho} e^{-\rho t}) + C \right]_{CIS} \\ + \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho) \lambda 1} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho) \lambda 2} e^{\lambda 2 t} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2) x_2} e^{-x_2 t} - \frac{K}{\rho} e^{-\rho t}) + C \right]_{TRANS} \end{array} \right]$$

$$\text{avec } C_{cis} = -x_6 x_7 \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho) \lambda 1} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho) \lambda 2} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2) x_2} - \frac{K}{\rho}) \right]_{CIS} .$$

$$C_{trans} = -x_6 x_7 \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho) \lambda 1} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho) \lambda 2} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2) x_2} - \frac{K}{\rho}) \right]_{TRANS}$$

Le compartiment A8 (métabolites dans l'urine) s'écrit comme suit :

$$A7(t) = x_6 x_8 \left[\begin{array}{l} \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)\lambda 1} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)\lambda 2} e^{\lambda 2 t} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)x_2} e^{-x_2 t} - \frac{K}{\rho} e^{-\rho t}) + C \right]_{CIS} \\ + \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)\lambda 1} e^{\lambda 1 t} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)\lambda 2} e^{\lambda 2 t} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)x_2} e^{-x_2 t} - \frac{K}{\rho} e^{-\rho t}) + C \right]_{TRANS} \end{array} \right]$$

avec

$$C_{cis} = -x_6 x_8 \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)\lambda 1} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)\lambda 2} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)x_2} - \frac{K}{\rho}) \right]_{CIS}$$

$$C_{trans} = -x_6 x_8 \left[(-\psi \frac{(x_4 + \lambda 1)}{(\lambda 1 + \rho)\lambda 1} - \theta \frac{(x_4 + \lambda 2)}{(\lambda 2 + \rho)\lambda 2} - \frac{(\beta 1 \psi + \beta 2 \theta)}{(\rho - x_2)x_2} - \frac{K}{\rho}) \right]_{TRANS}$$