

La lambda-cyhalothrine comme insecticide en milieu agricole

Étude de la toxicocinétique de biomarqueurs
pour le suivi de l'exposition des travailleurs

Michèle Bouchard
Jonathan Côté
Rania Khemiri

RAPPORTS
SCIENTIFIQUES

R-1043

NOS RECHERCHES travaillent pour vous !

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

Mission

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 (preventionautravail.com)
- au bulletin électronique [InfoIRSST](#)

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
2019
ISBN : 978-2-89797-046-8
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,
mai 2019

La lambda-cyhalothrine comme insecticide en milieu agricole

Étude de la toxicocinétique de biomarqueurs pour le suivi de l'exposition des travailleurs

Michèle Bouchard, Jonathan Côté, Rania Khemiri

Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal

RAPPORTS
SCIENTIFIQUES

R-1043



Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document.

En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

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



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 implication tout au long du projet. Ce comité 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);

Isabelle Vézina, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) (à partir d'octobre 2017);

Marie-France d'Amours, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail du Québec (IRSST) (jusqu'en octobre 2017).

Les auteurs souhaitent adresser des remerciements particuliers au technicien de laboratoire, Marc Mantha, pour toutes les mises au point analytiques et les analyses effectuées dans le contexte de ce projet. Nous exprimons également notre gratitude envers Mylène Ratelle pour l'aide dans l'organisation du premier volet chez les volontaires et la préparation de la demande pour l'obtention d'un certificat d'éthique de la recherche. Ce projet n'aurait par ailleurs pas eu lieu sans la participation des volontaires, que les auteurs remercient chaleureusement.

SOMMAIRE

Les insecticides pyréthrinoïdes sont une famille de pesticides largement utilisés au Québec pour lutter contre les insectes nuisibles dans les cultures maraîchères. Parmi ces insecticides, on compte la lambda-cyhalothrine. Malgré l'utilisation abondante de ce pyréthrinoïde, il existe peu de données sur le comportement biologique de cette molécule chez l'humain. Il devient donc essentiel de développer des outils pour bien évaluer l'exposition des travailleurs à ces pesticides lors d'épandages ou de travaux dans des zones traitées. La surveillance biologique, par la mesure de produits excrétés dans l'urine (appelés métabolites), est considérée comme une approche privilégiée pour évaluer les doses réellement absorbées de ce type de produit en milieu de travail. La mesure de ces biomarqueurs d'exposition chez les agriculteurs permet d'obtenir une indication de l'exposition combinée par les voies respiratoire, cutanée et orale, par inadvertance et ainsi de tenir compte des conditions d'exposition variées. 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 relier les niveaux de biomarqueurs chez les travailleurs aux doses réellement absorbées. Récemment, ce lien a été établi par la présente équipe de recherche pour la perméthrine et la cyperméthrine.

L'objectif général du présent projet de recherche a été de combler le manque de connaissance sur la toxicocinétique de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine chez l'humain, pour une meilleure interprétation des données de biosurveillance des travailleurs exposés à ce pesticide et une meilleure évaluation des risques associés.

Ce projet a été divisé en deux volets. Dans le premier volet, une étude cinétique contrôlée a été réalisée chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine de façon aiguë, à de faibles doses orale (dose de référence orale) et cutanée (formulation à base de lambda-cyhalothrine), afin d'analyser les profils temporels des biomarqueurs d'exposition (le CFMP et le 3-PBA), dans le plasma et l'urine. Dans le second volet, un modèle toxicocinétique a été développé à partir des données de l'étude chez les volontaires, afin de simuler la cinétique de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine pour différents scénarios d'exposition et de fournir un outil permettant de reconstruire les doses absorbées chez des travailleurs exposés.

L'étude cinétique chez les volontaires et la modélisation de ces données ont montré que la lambda-cyhalothrine pénétrait rapidement dans le corps, mais qu'elle était également rapidement éliminée après une exposition par ingestion ou par contact sur la peau. La mesure des métabolites dans le plasma ou l'urine reflète donc l'exposition récente à ce pesticide. Les travaux ont aussi montré des différences dans la vitesse d'absorption et d'élimination de la lambda-cyhalothrine selon que l'exposition est orale ou cutanée. Ces différences s'expliquent par le fait que la peau peut produire la biotransformation de la lambda-cyhalothrine en ses métabolites (CFMP et 3-PBA), utilisés comme biomarqueurs d'exposition. Elles s'expliquent aussi par le fait que le produit mère et les métabolites formés sont retenus par la peau. La modélisation effectuée a toutefois montré que la peau laissait peu pénétrer ces molécules, de sorte que les doses d'exposition d'un travailleur par cette voie doivent donc être très élevées pour contribuer de façon significative aux quantités totales absorbées par les différentes voies (combinaison des voies orale, cutanée et respiratoire).

Les résultats ont également montré que le comportement des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine (mesurés dans le plasma et l'urine) est similaire à celui des métabolites d'autres pyréthriinoïdes déjà étudiés, la perméthrine et la cyperméthrine. La mesure des différents métabolites de ces pyréthriinoïdes dans des fluides biologiques accessibles comme l'urine peut donc servir à évaluer l'exposition globale aux pyréthriinoïdes. À l'aide de la modélisation, il a aussi été possible de proposer un niveau urinaire de métabolite servant de valeur de référence biologique à ne pas dépasser pour réduire les risques d'effets sur la santé. Un dépassement de cette valeur serait un indicateur que les pratiques et l'hygiène de travail devraient être modifiées pour limiter les risques d'effets néfastes.

Les nouvelles données cinétiques obtenues par cette étude ainsi que la modélisation effectuée peuvent directement servir à interpréter des données de surveillance biologique de l'exposition chez des travailleurs exposés à la lambda-cyhalothrine ou à d'autres pyréthriinoïdes, et pour reconstituer les doses absorbées pour différents scénarios d'exposition. Par ailleurs, la comparaison des niveaux urinaires de biomarqueur chez un travailleur agricole à la valeur de référence biologique proposée comme repère peut servir à évaluer les risques associés à l'exposition à la lambda-cyhalothrine et de façon plus large aux pyréthriinoïdes. Ce projet permet un avancement des connaissances actuelles pour mieux évaluer l'exposition et les risques associés à l'usage de pesticides en milieu agricole, dans une démarche de prévention.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|---|-----|
| REMERCIEMENTS | I |
| SOMMAIRE | III |
| LISTE DES TABLEAUX | VII |
| LISTE DES FIGURES | IX |
| LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS | XI |
| 1. INTRODUCTION | 1 |
| 1.1 Problématique de santé et de sécurité du travail | 1 |
| 2. ÉTAT DES CONNAISSANCES | 3 |
| 2.1 La production agricole, un secteur d'activités important au Québec | 3 |
| 2.2 Utilisation de pesticides en milieu agricole | 3 |
| 2.3 Effets toxiques des pyréthrinoïdes | 4 |
| 2.4 Doses de référence établies | 4 |
| 2.5 Exposition multivoie aux pyréthrinoïdes chez les travailleurs agricoles | 5 |
| 2.6 Mesure de biomarqueurs d'exposition et la connaissance de la toxicocinétique pour l'estimation des doses absorbées | 6 |
| 2.7 Données disponibles sur la cinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites | 7 |
| 3. OBJECTIFS DE RECHERCHE | 11 |
| 4. MÉTHODOLOGIE | 13 |
| 4.1 Étude cinétique contrôlée | 13 |
| 4.1.1 Conception de l'étude | 13 |
| 4.1.2 Participants | 13 |
| 4.1.3 Dosage et prélèvements d'échantillons biologiques | 14 |
| 4.1.4 Traitement des échantillons et analyses en laboratoire | 15 |
| 4.1.5 Détermination des niveaux biologiques | 17 |
| 4.1.6 Détermination des paramètres toxicocinétiques | 17 |
| 4.1.7 Considérations éthiques | 18 |
| 4.2 Modélisation toxicocinétique | 19 |
| 4.2.1 Représentation fonctionnelle du modèle | 19 |
| 4.2.2 Détermination des paramètres du modèle | 23 |
| 4.2.3 Simulations | 25 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5. | RÉSULTATS..... | 29 |
| 5.1 | Profils temporels des biomarqueurs d'exposition observés dans le plasma et l'urine des volontaires, et paramètres toxicocinétiques | 29 |
| 5.2 | Modélisation toxicocinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites..... | 36 |
| 5.2.1 | Détermination des paramètres du modèle et simulation des données chez les volontaires | 36 |
| 5.2.2 | Prédiction des profils temporels pour différents scénarios d'exposition réalistes chez les travailleurs | 43 |
| 5.2.3 | Proposition d'une valeur de référence biologique pour le CFMP urinaire | 49 |
| 6. | DISCUSSION | 51 |
| 6.1 | Profils temporels de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine chez des volontaires exposés de façon contrôlée | 51 |
| 6.2 | Modélisation de la cinétique chez les volontaires et prédiction chez les travailleurs | 52 |
| 7. | CONCLUSION..... | 57 |
| | ANNEXE A..... | 65 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-------------|--|----|
| Tableau 1. | Métabolites majeurs de la lambda-cyhalothrine identifiés à partir d'études chez le rat | 8 |
| Tableau 2. | Description des symboles utilisés pour les représentations conceptuelle et fonctionnelle du modèle cinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites | 22 |
| Tableau 3. | Paramètres toxicocinétiques de base (moyenne \pm SD) déterminés à partir des profils plasmatiques et urinaires de CFMP et de 3-PBA chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine | 31 |
| Tableau 4. | Autres paramètres toxicocinétiques calculés à partir des profils temporels de CFMP et de 3-PBA dans le plasma des volontaires suivant l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine | 32 |
| Tableau 6. | Autres paramètres toxicocinétiques calculés à partir des profils temporels de CFMP et de 3-PBA dans le plasma des volontaires suivant l'application cutanée de Madador 120 EC [®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures | 36 |
| Tableau 7. | 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 par voie orale à la lambda-cyhalothrine | 37 |
| Tableau 8. | 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 lambda-cyhalothrine | 38 |
| Tableau 9. | Valeurs des constantes du modèle déterminées à partir des données expérimentales sur les profils urinaires des métabolites chez les volontaires exposés par voie cutanée à la lambda-cyhalothrine | 39 |
| Tableau 10. | Simulations de profils temporels du métabolite CFMP dans l'urine pour différents scénarios d'exposition typiques chez un travailleur | 44 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|------------|---|----|
| Figure 1. | La lambda-cyhalothrine (composée de deux paires d'énantiomères diastéréoisomériques)..... | 4 |
| Figure 2. | Métabolisme de la lambda-cyhalothrine. | 8 |
| Figure 3. | Modèle conceptuel de la cinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites pouvant être utilisés comme biomarqueurs d'exposition chez l'humain. | 21 |
| Figure 4. | Profils temporels des concentrations de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés dans le plasma des volontaires à la suite de l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine..... | 29 |
| Figure 5. | Profils temporels des taux d'excrétion urinaire de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés chez les volontaires à la suite de l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine..... | 30 |
| Figure 6. | Excrétion urinaire cumulative de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observée en fonction du temps chez les volontaires à la suite de l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine..... | 31 |
| Figure 7. | Profils temporels des concentrations de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés dans le plasma des volontaires à la suite de l'application cutanée de Matador EC 120 [®] pendant 6 heures (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine). | 33 |
| Figure 8. | Profils temporels des taux d'excrétion urinaire de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés chez les volontaires à la suite de l'application de Matador EC 120 [®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures. | 34 |
| Figure 9. | Excrétion urinaire cumulative de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observée en fonction du temps chez les volontaires à la suite de l'application de Matador EC 120 [®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures..... | 35 |
| Figure 10. | Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels du CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■;—) dans le sang des volontaires suivant l'administration orale de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine..... | 40 |
| Figure 11. | Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative du CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■;—) chez les volontaires suivant l'administration orale de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine. | 41 |
| Figure 12. | Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels du CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■;—) dans le sang des volontaires suivant l'application cutanée de 0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine pendant 6 heures. | 42 |
| Figure 13. | Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative du | |

| | | |
|------------|---|----|
| | CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■;—) chez les volontaires suivant l'application cutanée de 0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine pendant 6 heures..... | 43 |
| Figure 14. | Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en taux d'excrétion à l'heure, à la suite d'un scénario d'exposition concomitante par voies cutanée et orale..... | 45 |
| Figure 15. | Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en quantités totales sur des périodes de 12 heures consécutives, à la suite d'un scénario d'exposition concomitante par voies cutanée et orale..... | 46 |
| Figure 16. | Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en taux d'excrétion à l'heure, à la suite d'un scénario d'exposition cutanée..... | 47 |
| Figure 17. | Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en taux d'excrétion à l'heure, à la suite d'un scénario d'exposition orale..... | 48 |

LISTE DES ACRONYMES, SIGLES ET ABRÉVIATIONS

| | |
|--------------------|--|
| CFMP | Acide cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique |
| 4-OH-3-PBA | Acide 3-(4'-hydroxy)-phénoxybenzoïque |
| 3-PBA | Acide 3-phénoxybenzoïque |
| AOEL | <i>Acceptable Operator Exposure Level</i> |
| ARLA | Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire du Canada |
| AJS ESI | Source d'ionisation par électronébulisation (<i>electrospray</i> « <i>Jet Stream</i> ») |
| AUC | Aire sous la courbe (<i>area under the curve</i>) |
| AUMC | Aire sous la courbe du premier moment (<i>area under the first moment curve</i>) |
| CL | Clairance plasmatique |
| <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 |
| HPLC | Chromatographie liquide à haute performance |
| UHPLC/MS Q-ToF | Chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectrométrie de masse à temps de vol |
| 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 |
| 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 |

| | |
|-----------|--|
| $t_{1/2}$ | Demi-vie, soit le temps nécessaire pour éliminer 50 % de la substance absorbée dans l'organisme |
| UPA | Union des producteurs agricoles du Québec |
| US EPA | United States Environmental Protection Agency (Agence américaine de protection de l'environnement) |
| V_d | Volume de distribution |
| VRB | Valeur de référence biologique |

1. INTRODUCTION

1.1 Problématique de santé et de sécurité du travail

Les insecticides pyréthrinoïdes sont une famille de pesticides abondamment utilisés, au Québec et ailleurs dans le monde, pour lutter contre les insectes nuisibles en milieu agricole. Les travailleurs agricoles utilisent donc largement ces produits lors d'épandages dans les champs cultivés. Afin de bien évaluer l'exposition à ce type de produits chimiques, on a maintenant recours à la surveillance biologique. Celle-ci consiste à mesurer les produits excrétés dans l'urine (produits mères ou métabolites) afin d'obtenir une indication des doses réellement absorbées. Chez les agriculteurs, la mesure de ces produits dans l'urine sert donc de biomarqueurs d'exposition et permet d'obtenir une indication de l'exposition combinée par les voies respiratoire, cutanée et orale par inadvertance. Afin de bien interpréter les données de surveillance biologique, il est toutefois nécessaire d'avoir une bonne connaissance du devenir (toxicocinétique) de la substance d'intérêt dans l'organisme humain. Cela permet d'établir la relation entre les niveaux de biomarqueurs chez les travailleurs et les doses réellement absorbées par l'organisme.

Récemment, le comportement biologique et donc la toxicocinétique de deux pyréthrinoïdes abondamment utilisés ont été établis par la présente équipe de recherche, soit la perméthrine et la cyperméthrine. En culture maraîchère, d'autres pyréthrinoïdes sont également largement utilisés, mais il existe peu de données sur leur comportement biologique chez l'humain. Parmi ceux-ci, on compte la lambda-cyhalothrine. Il y a donc un besoin de mieux comprendre le comportement cinétique de biomarqueurs d'exposition à ces autres pyréthrinoïdes comme la lambda-cyhalothrine chez l'humain. Une étude contrôlée des profils temporels de ces biomarqueurs dans des matrices biologiques accessibles comme le sang et l'urine de volontaires exposés peut combler cette lacune. Ces données peuvent ensuite être utilisées dans un modèle toxicocinétique, qui simule l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion du composé et de ses métabolites dans le corps humain. Lorsque validé, ce modèle biomathématique pourrait servir d'outil privilégié pour mieux comprendre les déterminants biologiques essentiels des profils observés. Il pourrait servir à reconstituer, à partir de mesures de biomarqueurs urinaires, les doses absorbées chez des travailleurs exposés à des formulations contenant de la lambda-cyhalothrine et à prédire les voies d'exposition principales. L'acquisition de ce type de données et le développement d'un tel outil permettront ainsi de mieux prédire et donc de mieux prévenir les risques associés à l'exposition à ce type de pesticides en milieu de travail.

2. ÉTAT DES CONNAISSANCES

2.1 La production agricole, un secteur d'activités important au Québec

La production agricole est un secteur d'activités qui englobe un nombre important de travailleurs québécois. Selon le dernier recensement du ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec (MAPAQ, 2016a), ce secteur comprenait environ 28 150 exploitations et 54 500 travailleurs en 2015. Ces entreprises peuvent être de type familial ou non. Le milieu agricole comprend une grande proportion d'employés embauchés sur une base saisonnière et de travailleurs étrangers temporaires, dont le nombre s'élevait à 7 780 en 2014 (ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation [MAPAQ], 2016b).

2.2 Utilisation de pesticides en milieu agricole

En milieu agricole, l'utilisation de pesticides se fait sur une base régulière durant les périodes printanière et estivale, afin de limiter les ravages causés par les insectes, les champignons et les mauvaises herbes. Parmi les pesticides les plus utilisés, on compte les insecticides pyréthrinoïdes (Gorse et Balg, 2013; MDDELCC, 2016). Ces derniers sont abondamment épandus, notamment en culture maraîchère. Leur utilisation représente ainsi un facteur de risque pour la santé des travailleurs.

La perméthrine et la cyperméthrine ont longtemps figuré parmi les pyréthrinoïdes les plus appliqués en culture maraîchère. La lambda-cyhalothrine (**Figure 1**) constitue maintenant un autre pyréthrinoïde encore plus abondamment utilisé sur ces cultures. Selon le dernier bilan des ventes de pesticides, les ventes annuelles de la lambda-cyhalothrine et de la perméthrine étaient de 1001 à 10 000 kg (catégorie C) et celles de la cyperméthrine étaient de 0,1 à 1000 kg (catégorie B) (MDDELCC, 2016). La lambda-cyhalothrine est un pyréthrinoïde d'ingestion et de contact à action rapide et est efficace pour protéger les cultures contre un vaste éventail de ravageurs. Elle est aussi également largement utilisée pour contrôler les ravageurs et les parasites dans les bâtiments et leurs périmètres (Syngenta, 2014). Au Québec, la lambda-cyhalothrine est vendue sous différentes formulations commerciales, principalement Matador 120EC[®] et Warrior[®]. La formulation est diluée dans de l'eau avant d'être appliquée avec des pulvérisateurs actionnés par des tracteurs à cabine en culture légumière ou avec des pulvérisateurs manuels ou électriques (sous forme de gouttelettes) dans les bâtiments et leurs périmètres. La lambda-cyhalothrine est toutefois très peu soluble dans l'eau, s'adsorbe fortement à des particules dans le sol et son taux de dégradation dans le sol est lent (Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire [ARLA], 2004, 2017).

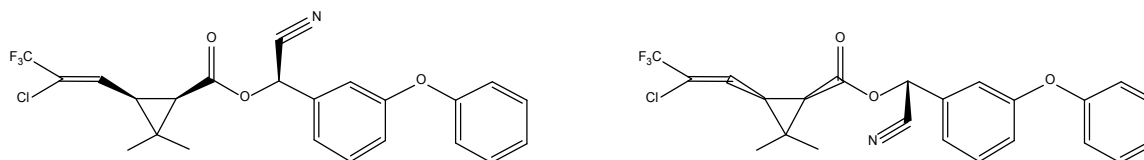


Figure 1. La lambda-cyhalothrine (composée de deux paires d'énantiomères diastéréoisomériques) ((S)- α -cyano-3-phénoxybenzyl (Z)-(1R,3R)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate; (R)- α -cyano-3-phénoxybenzyl (Z)-(1S,3S)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate; numéro CAS 91465-08-6).

2.3 Effets toxiques des pyréthrinoïdes

Les pyréthrinoïdes exercent leur action toxique sur le système neurologique des insectes en agissant sur les canaux ioniques (sodium principalement) à voltages dépendants, à l'origine de l'activité nerveuse. Ils se lient à ces canaux et empêchent leur passage d'un état activé (qui conduit les ions) à un état inactivé (ne conduisant plus les ions). Les membranes des cellules neuronales demeurent ainsi dans un état dépolarisé, ce qui conduit à la paralysie et à la mort de l'insecte (Field, Davies, O'Reilly, Williamson et Wallace, 2017). Ces insecticides produisent également la même réaction neurotoxique chez le rat et l'humain, bien qu'à un degré beaucoup moindre (plus de 2000 fois moins toxiques) étant donné des différences dans les canaux sodiques (Choi et Soderlund, 2006; Clark et Symington, 2007; He *et al.*, 1989; Le Quesne, Maxwell et Butterworth, 1981). Des cas d'intoxication ou des incidents liés à l'exposition professionnelle aux pyréthrinoïdes, incluant des affections respiratoires et neurologiques, ont été relatés dans des rapports issus de programmes locaux et nationaux de surveillance ainsi que dans des études de cas (Saillenfait, Ndiaye et Sabate, 2015). Walters *et al.* (2009) soulignent que les incidents sont fort probablement considérablement sous-déclarés aux établissements de santé. Par ailleurs, très peu d'études épidémiologiques ont examiné les associations entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et des effets neurologiques, en particulier chez les travailleurs. Néanmoins, certains auteurs ont observé des associations significatives entre l'exposition aux pyréthrinoïdes et des troubles neurodéveloppementaux chez les enfants (Oulhote et Bouchard, 2013; Shelton *et al.*, 2014; Viel *et al.*, 2015; Watkins *et al.*, 2016).

De plus, certaines études animales ont montré des modulations endocriniennes et immunitaires suivant l'administration de fortes doses de pyréthrinoïdes, comme la lambda-cyhalothrine (Ansari *et al.*, 2012; Righi, Xavier et Palermo-Neto, 2009). Des stress oxydatifs ont, en outre, été observés chez des rats après l'administration de fortes doses de lambda-cyhalothrine (Aouey *et al.*, 2017; Fetoui et Gdoura, 2012). Toutefois, la transposition de ces résultats à l'évaluation du risque chez l'humain exposé à des doses beaucoup plus faibles, mais répétées dans le temps, n'est pas établie.

2.4 Doses de référence établies

Afin de prévenir les effets néfastes de l'ingestion aiguë et chronique de certains pyréthrinoïdes dans la population générale, le *United States Environmental Protection Agency* a établi des doses de référence par ingestion (RfD ou *Reference Dose*) sur la base d'études animales. Des RfD aiguës de 0,0025 mg/kg pc et chroniques de 0,001 mg/kg pc/jour ont été établies pour la lambda-cyhalothrine à partir d'une étude de neurotoxicité chronique chez le chien exposé par

voie orale (*no-observed effect level* [NOEL] de 0,25 mg/kg pc et de 0,1 mg/kg pc/jour, respectivement, divisées par un facteur d'incertitude de 100) (United States Environmental Protection Agency [US EPA], 2004). Les valeurs correspondantes pour la cyperméthrine sont de 0,1 mg/kg pc et de 0,06 mg/kg pc/jour, alors que la RfD chronique de la perméthrine est de 0,25 mg/kg pc/jour (United States Environmental Protection Agency [US EPA], 2008, 2009).

L'European Food Safety Authority (EFSA, 2014) a publié une dose journalière acceptable (DJA ou *Acceptable Daily Intake*) de lambda-cyhalothrine de 0,0025 mg/kg pc/jour, basée sur un NOEL de 0,5 mg/kg pc/jour dans une étude multigénération chez le rat exposé à la cyhalothrine, auquel un facteur d'incertitude de 200 a été appliqué (le facteur standard de 100 pour une étude animale chronique et un facteur additionnel de 2 pour la conversion de la cyhalothrine à la lambda-cyhalothrine). Un *Acceptable Operator Exposure Level* (AOEL) systémique de 0,00063 mg/kg pc/jour a été établi sur la base de ce même NOEL et en considérant une fraction d'absorption limitée de 25 % (EFSA, 2014). Ce AOEL correspond à une limite maximale de dose interne (absorbée) à ne pas dépasser pour prévenir des effets néfastes à long terme chez des travailleurs opérateurs, exposés de façon répétée et impliqués dans des activités liées à l'application de pesticide (mélange/chargement du produit dans la machinerie, opération de la machinerie, incluant sa réparation et son nettoyage après usage) (European Food Safety Authority [EFSA], 2006). Selon l'étude précédente effectuée chez des travailleurs exposés à la cyperméthrine et à la perméthrine, mais potentiellement aussi à la lambda-cyhalothrine (Bouchard, Ratelle et Côté, 2016; Ferland, Côté, Ratelle, Thuot et Bouchard, 2015; Ratelle, Côté et Bouchard, 2016), les doses absorbées reconstruites atteignaient 2,4 µg/kg pc/jour. Cette valeur maximale dépasse la valeur limite AOEL de 0,63 µg/kg pc/jour pour la lambda-cyhalothrine. Il est donc possible que les travailleurs puissent être exposés à des niveaux de lambda-cyhalothrine qui dépassent cette valeur limite.

2.5 Exposition multivoie aux pyréthriinoïdes chez les travailleurs agricoles

Les travailleurs agricoles peuvent être exposés aux pyréthriinoïdes, tels que la lambda-cyhalothrine, lors d'application dans les champs ou de la présence d'un travailleur dans une zone traitée, suivant le délai de réentrée prescrit de 24 heures pour les formulations insecticides Matador® et Warrior® (Syngenta, 2014).

Selon plusieurs études en milieu agricole, l'exposition peut se faire par les voies respiratoires lors de la pulvérisation, lorsque les équipements de protection ne sont pas bien utilisés. L'exposition par contact cutané avec des cultures traitées ou du matériel contaminé a également été rapportée (Vermeulen, Stewart et Kromhout, 2002). Les données récentes de la présente équipe de recherche sur le suivi biologique de l'exposition des travailleurs à la perméthrine et à la cyperméthrine suggèrent toutefois que l'ingestion par inadvertance pendant la journée de travail pourrait expliquer majoritairement les profils temporels urinaires de métabolites observés à la suite d'un épisode d'application (Bouchard *et al.*, 2016; Côté et Bouchard, 2018).

2.6 Mesure de biomarqueurs d'exposition et la connaissance de la toxicocinétique pour l'estimation des doses absorbées

La mesure de métabolites des pyréthriinoïdes dans l'urine est considérée comme une approche à privilégier pour estimer l'exposition à ces pesticides (Bouchard *et al.*, 2016; Canadian Health Measures Survey [CHMS], 2013; National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES], 2017). Néanmoins, afin de bien interpréter la signification d'une mesure de ces biomarqueurs d'exposition et d'établir les meilleures stratégies d'échantillonnage pour le suivi de l'exposition, il devient nécessaire de bien comprendre leur comportement toxicocinétique dans l'organisme, c'est-à-dire leur vitesse d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion. Cette étape est incontournable pour être en mesure d'établir le lien entre les niveaux de biomarqueurs d'exposition mesurés dans l'urine des travailleurs exposés et les doses réellement absorbées.

Afin d'aider à faire ce lien, des modèles biomathématiques peuvent être développés pour simuler le devenir des composés d'intérêt et de leurs biomarqueurs dans l'organisme. Dans ces modèles, l'organisme est ainsi représenté sous la forme de compartiments; chaque compartiment représente un tissu ou un ensemble de tissus. Le taux de variation dans la quantité du produit et 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 ainsi être utilisés pour reconstituer les doses absorbées d'un produit à partir des mesures de biomarqueurs dans des matrices comme l'urine, et ce, pour différents scénarios d'exposition. Afin de développer un modèle toxicocinétique robuste, il incombe d'obtenir des données cinétiques fiables dans des conditions contrôlées lors desquelles les doses d'exposition sont bien connues, d'une part, et les déterminants biologiques critiques des niveaux biologiques observés (incluant les variabilités intra et interindividuelle) peuvent être bien cernés, d'autre part.

Récemment, la toxicocinétique de deux pesticides pyréthriinoïdes, la perméthrine et la cyperméthrine, a été analysée dans des conditions d'exposition contrôlées et réelles chez des travailleurs (Bouchard *et al.*, 2016; Ferland *et al.*, 2015; Ratelle, Côté et Bouchard 2015a, 2015b; Ratelle *et al.*, 2016). Plus précisément, dans cette étude, les profils temporels de biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine ont été établis dans le plasma et l'urine de volontaires exposés par voie orale ainsi que dans l'urine de travailleurs exposés en culture maraîchère et en culture de maïs sucré. Les données acquises chez les volontaires ont ensuite servi à raffiner un modèle toxicocinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine ainsi que de leurs métabolites, pour reconstruire les doses absorbées chez les travailleurs à partir des profils urinaires de biomarqueurs d'exposition. Les données cinétiques d'autres pyréthriinoïdes, comme la lambda-cyhalothrine, demeurent, quant à elles, très incomplètes. Cela restreint, à l'heure actuelle, l'utilisation de la surveillance biologique pour évaluer l'exposition à ce pyréthriinoïde très largement utilisé.

Les profils cinétiques des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine étudiés dans le plasma et l'urine de volontaires exposés dans des conditions contrôlées et la modélisation toxicocinétique subséquente ont permis de confirmer que les paramètres cinétiques étaient similaires pour la perméthrine et la cyperméthrine. 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 (orale, cutanée ou respiratoire) et divers

scénarios temporels d'exposition, uniques ou répétés, continus ou intermittents (Bouchard *et al.*, 2016; Côté et Bouchard, 2018; Ratelle *et al.*, 2015a, 2015b). Il semble donc *a priori* que le modèle peut être adapté pour simuler la cinétique d'autres pyréthriinoïdes et leurs métabolites, comme la lambda-cyhalothrine, et ainsi servir d'outil générique pour reconstruire les doses absorbées et prédire les voies principales d'exposition.

2.7 Données disponibles sur la cinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites

Avant la présente étude, les données sur le comportement cinétique de la lambda-cyhalothrine chez l'humain étaient quasi inexistantes. Les données disponibles reposaient essentiellement sur des expérimentations chez l'animal. Anadon, Martinez, Martinez, Diaz et Martinez-Larranaga (2006) sont parmi les seuls auteurs à avoir publié des données sur le comportement cinétique de la lambda-cyhalothrine; celles-ci se limitent au rat et au devenir du composé parent dans l'organisme après administration de doses élevées par voies intraveineuse et orale (3 et 20 mg/kg pc, respectivement). Or, il est connu qu'il existe des différences dans le comportement cinétique des pyréthriinoïdes chez l'animal et chez l'humain. D'ailleurs, plusieurs chercheurs s'entendent pour dire que les données toxicocinétiques devraient être collectées à partir d'études humaines (Brzak, 2000; Krieger et Thongsinthusak, 1993; Woollen, Marsh, Laird et Lesser, 1992).

Néanmoins, selon les études disponibles chez le rat et les données de notre laboratoire, la lambda-cyhalothrine est rapidement scindée dans l'organisme, par les carboxylestérases et les cytochromes P450, pour générer plusieurs métabolites (Figure 2). Ces derniers sont excrétés dans l'urine et les fèces quelques jours après une exposition; la demi-vie d'élimination plasmatique du composé parent a été établie à 7,5 et à 10 h suivant une injection intraveineuse et une administration orale chez le rat, respectivement (Anadon *et al.*, 2006; Food and Agriculture Organization [FAO], 2003; Organisation mondiale de la Santé [OMS], 2013). Quatre métabolites ont été identifiés comme métabolites majeurs dans l'urine, dans ces études animales (Tableau 1). Un des métabolites majeurs, facilement détecté dans l'urine, est l'acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) (numéro CAS 3739-38-6). Ce métabolite est commun à d'autres pyréthriinoïdes, notamment à la perméthrine, à la cyperméthrine et à la deltaméthrine. Récemment, la présente équipe de recherche a quantifié l'acide cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylique (CFMP) (numéro CAS : 72748-35-7) comme métabolite majeur dans le sang, les tissus et les excréta de rats exposés à la lambda-cyhalothrine par voie orale (Aouey *et al.*, 2017).

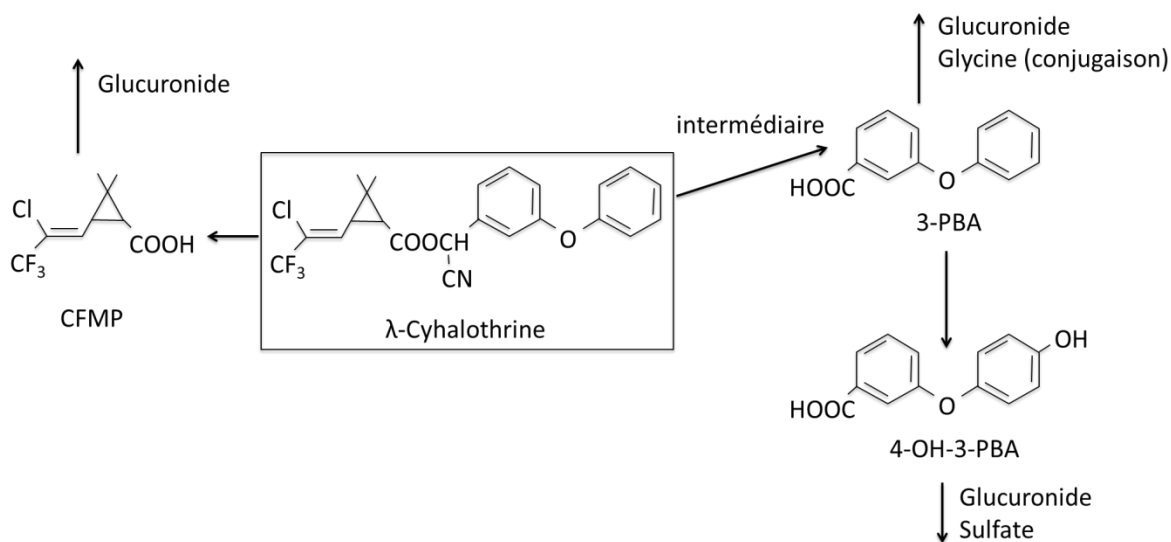
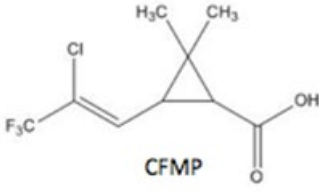
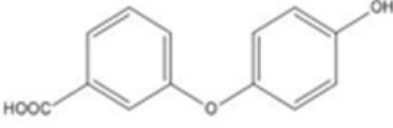
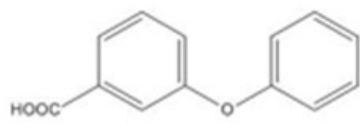


Figure 2. Métabolisme de la lambda-cyhalothrine.

Tableau 1. Métabolites majeurs de la lambda-cyhalothrine identifiés à partir d'études chez le rat

| Fragment cyclopropane carboxylique | Fragment phénoxybenzoïque |
|--|---|
| <p>Acide (Z)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropényl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique (CFMP ou CF₃CA) (numéro CAS 72748-35-7)</p>  | <p>Acide 3-(4'-hydroxy)-phénoxybenzoïque (4-OH-3-PBA) (numéro CAS 35065-12-4)</p>  <p>4-OH-3-PBA</p> |
| | <p>Acide 3-phénoxybenzoïque (3-PBA) (numéro CAS 3739-38-6)</p>  <p>3-PBA</p> |

Le 3-PBA est facilement mesurable dans l'urine des travailleurs (Bouchard *et al.*, 2016; CHMS, 2013; Couture *et al.*, 2009; Fortin, Bouchard, Carrier et Dumas, 2008; National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES], 2009). Toutefois, à la connaissance des auteurs, il n'existe pas d'étude publiée ayant mesuré le CFMP chez les travailleurs, bien qu'il semble être un métabolite majeur et spécifique de la lambda-cyhalothrine. L'acide 3-(4'-hydroxy)-phénoxybenzoïque (4-OH-3-PBA) a été identifié comme métabolite majeur également chez le rat (Aouey *et al.*, 2017), mais il est peu mesuré dans les études humaines.

En somme, afin de mieux évaluer l'exposition et les risques associés à l'utilisation croissante de la lambda-cyhalothrine comme insecticide pyréthriinoïde en milieu agricole, il ressort que le comportement cinétique de ses biomarqueurs d'exposition doit être analysé. L'outil biomathématique développé par la présente équipe de recherche pourra ensuite être adapté pour permettre de relier des mesures de biomarqueurs d'exposition aux doses réellement absorbées chez des individus.

3. OBJECTIFS DE RECHERCHE

Dans le contexte d'une étude précédente, des outils de biosurveillance de l'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine ont été développés et validés par la présente équipe pour évaluer l'exposition aux pesticides pyréthrinoïdes (Bouchard *et al.*, 2016). Les études-terrains effectuées dans ce contexte chez les travailleurs agricoles ont permis de constater que les agriculteurs tendaient à utiliser de plus en plus un autre insecticide de type pyréthrinoïde, la lambda-cyhalothrine, encore peu évaluée (numéro CAS 91465-08-6). Les données récemment obtenues par la présente équipe suggèrent des similitudes au regard du comportement cinétique de différents pyréthrinoïdes. Il devient alors nécessaire d'analyser en profondeur le comportement toxicocinétique de ce pyréthrinoïde, la lambda-cyhalothrine, pour déterminer notamment si le suivi biologique des métabolites communs à plusieurs pyréthrinoïdes permettrait d'obtenir une indication globale de l'exposition.

En s'appuyant sur l'approche mise en place dans ce dernier projet, l'objectif général du présent projet de recherche était de combler le manque de connaissances sur la toxicocinétique de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine chez l'humain pour une meilleure interprétation des données de biosurveillance et une meilleure évaluation des risques pour les travailleurs exposés.

L'approche toxicocinétique développée dans le précédent projet (Bouchard *et al.*, 2016) a donc été appliquée à ce nouveau pyréthrinoïde comme suit :

- 1) évaluation de la toxicocinétique de la lambda-cyhalothrine en conditions contrôlées chez les volontaires;
- 2) utilisation de la modélisation toxicocinétique pour :
 - i) établir les déterminants essentiels du comportement biologique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites;
 - ii) permettre de fournir un outil pour reconstituer les doses absorbées à partir de mesures de biomarqueurs.

4. MÉTHODOLOGIE

Le projet a été subdivisé en deux parties complémentaires :

- 1) Une étude cinétique contrôlée (sous surveillance médicale) chez des volontaires exposés de façon aiguë à une faible dose de lambda-cyhalothrine.

Ce premier volet du projet a consisté à caractériser la cinétique des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine chez des volontaires exposés dans des conditions contrôlées.

- 2) L'établissement d'un modèle toxicocinétique pour la lambda-cyhalothrine pouvant servir d'outil pour 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 obtenues chez les volontaires lors du premier volet, pour développer un modèle toxicocinétique permettant de relier les doses absorbées de lambda-cyhalothrine chez l'humain au niveau de biomarqueurs d'exposition observés dans des matrices biologiques accessibles comme l'urine.

4.1 Étude cinétique contrôlée

4.1.1 Conception de l'étude

De façon similaire à ce qui a été effectué pour la perméthrine et la cyperméthrine (Bouchard *et al.*, 2016; Ratelle *et al.*, 2015a, 2015b), une étude contrôlée chez des volontaires a été réalisée pour établir le profil cinétique des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine chez l'humain. Ces données ont ensuite servi à établir un modèle biomathématique de la toxicocinétique de métabolites multiples de la lambda-cyhalothrine.

4.1.2 Participants

Les participants à l'étude cinétique contrôlée ont été recrutés sur une base volontaire parmi les étudiants de l'Université de Montréal, leur famille et leurs amis. Cinq hommes ainsi que trois femmes ont été recrutés. Les volontaires étaient âgés entre 20 et 41 ans, pesaient entre 53 et 93 kg (moyenne de 70 kg) et mesuraient entre 154 et 186 cm. Ils étaient non-fumeurs, en bonne santé et ne prenaient pas de médicament. Une vérification a été faite afin de s'assurer que les participants n'avaient pas été exposés aux pyréthriinoïdes durant le mois précédant le premier dosage expérimental, sauf peut-être par le biais de l'alimentation. De plus, durant les trois jours avant chaque dosage, les volontaires ne devaient pas manger de fruits, de légumes ou de noix; ils ont reçu du pain, des céréales, du lait et de la confiture biologiques, 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, Heudorf, Drexler et Angerer, 2002). Pendant le suivi biologique de l'exposition, des repas et des collations préparés avec des ingrédients certifiés biologiques ont aussi été fournis à chaque participant. Il leur a également été demandé d'éviter la consommation de thé, de tisane, d'alcool et de médicaments au cours de cette période, ces deux derniers pouvant affecter le

métabolisme de certains composés chimiques en interférant avec l'activité enzymatique (Choi, J., Rose et Hodgson, 2002; Gueguen *et al.*, 2006).

4.1.3 Dosage et prélèvements d'échantillons biologiques

Les volontaires ont été exposés, d'une part, à une dose orale unique de lambda-cyhalothrine (pureté <100 %, achetée chez Supelco, Sigma-Aldrich, Oakville, Ontario) et, d'autre part, à une dose cutanée de la formulation de Matador[®] contenant de la lambda-cyhalothrine (pureté à 120 g/l, achetée chez Synagri-Syngenta, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada). Une période de trois semaines a été respectée entre chaque série d'expositions afin de s'assurer de l'élimination complète du produit de l'organisme entre les deux expositions.

Pour l'exposition par voie orale, un essai préliminaire a été initialement réalisé sur un volontaire qui a reçu une dose de lambda-cyhalothrine égale à la dose de référence orale aiguë (RfD) de 0,0025 mg/kg pc, établie par le US EPA (US EPA, 2004) (correspond à 0,175 mg pour un individu de 70 kg). Selon l'évaluation récente faite par le US EPA, cette dose est considérée sans effet néfaste pour des scénarios d'exposition aiguë et chronique dans la population générale, incluant les enfants (US EPA, 2004). Cet essai préliminaire visait à vérifier si les niveaux de métabolites étaient suffisamment élevés pour établir un profil cinétique dans le plasma et l'urine. Puisque les niveaux étaient presque non quantifiables la majorité du temps dans le plasma, ce dosage n'a pas permis d'établir clairement la cinétique plasmatique. La dose a donc été augmentée à 0,025 mg/kg pc pour l'étude cinétique principale par voie orale. Sept autres volontaires ont participé à cette étude cinétique principale par voie orale. Le composé administré par voie orale a été dissout dans de l'huile d'olive biologique (1 mg de produit dans 2 ml d'huile pour la dose de 0,0025 mg/kg pc et 10 mg de produit dans 2 ml d'huile pour la dose de 0,025 mg/kg pc). Les volontaires ont ensuite été invités à consommer 100 ml d'eau. L'embout utilisé pour le dosage a été rincé avec de l'huile pure et cette dernière a été administrée aux participants, avec un autre 100 ml d'eau.

Pour l'exposition par voie cutanée, six des sept volontaires exposés à 0,025 mg/kg pc par voie orale ont ensuite été exposés à la formulation de Matador[®], à une dose correspondant à 0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine. Le produit a été appliqué sur 40 cm² de peau d'un des avant-bras et laissé pendant 6 heures. Un cadre en carton de 20 x 2 cm a été fixé sur l'avant-bras de chaque volontaire pour délimiter la zone d'application. La dose a été appliquée avec une pipette en plastique. La zone traitée a été laissée à découvert et lavée 6 heures après l'application, avec de l'eau et du savon. Ce type d'application est donc similaire à celui des travailleurs exposés.

Comme réalisé pour la perméthrine et cyperméthrine, des prélèvements sanguins sériés de 30 ml (3 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 sur une période de 72 heures après l'exposition, c'est-à-dire 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48, et 72 heures après l'administration (n = 12 prélèvements par individu, par exposition) afin d'étudier la cinétique des métabolites dans le sang. Dans le but de faciliter les prélèvements sanguins, un cathéter a été posé durant toute la journée après 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 d'étudier la cinétique urinaire des métabolites, des urines complètes ont aussi été recueillies dans des pots distincts et clairement identifiés à des périodes fixes, à savoir aux temps -3 – 0 heures avant exposition et 0 – 3, 3 – 6, 6 – 9, 9 – 12, 12 – 24, 24 – 36, 36 – 48, 48 – 60, 60 – 72, 72 – 84 heures postadministration (n = 11 collectes par individu, par exposition). Toutes les mictions survenues à l'intérieur d'une période établie ont été recueillies dans un même contenant, soit une bouteille en polypropylène Nalgene® de 500 ml, déjà identifiée à la période. 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 d'urine ont été conservés au réfrigérateur avant la mesure du volume total d'urine. Pour éviter les congélations et décongélations multiples, chaque échantillon a ensuite été réparti en aliquotes, soit dans 3 tubes étiquetés de 15 ml et un contenant de 120 ml avant conservation à -20 °C jusqu'à l'analyse.

Durant les 12 premières heures suivant l'administration de la dose, les volontaires étaient confinés dans un local du Département de santé environnementale et santé au travail de l'École de santé publique de l'Université de Montréal. Durant les quatre jours d'échantillonnage qui ont suivi, les participants ont dû se rendre au Département quotidiennement en matinée pour y subir un prélèvement sanguin et apporter leur collecte d'urine. Les volontaires ont également été invités à remplir un questionnaire afin de consigner : 1) des informations personnelles (poids, taille); 2) leurs habitudes de vie, telles que i) leurs activités physiques; ii) leur exposition professionnelle ou accidentelle lors d'une manipulation de produits (utilisation de shampoings, revitalisants, lotions, crèmes contenant possiblement des pesticides afin de lutter contre des indésirables ou utilisation de produits contenant des pesticides pour animaux domestiques, afin de les protéger contre les puces, la gale ou autres) durant les 3 jours précédant le début de l'étude; iii) la prise de médicaments; iv) la consommation d'alcool; v) la consommation de tabac; vi) la consommation d'aliments non biologiques durant cette période; 3) d'éventuels symptômes liés potentiellement au dosage de pesticides.

4.1.4 Traitement des échantillons et analyses en laboratoire

Les échantillons de plasma et d'urine ont été traités selon une méthode déjà développée dans le laboratoire de l'équipe de recherche pour la mesure des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine, mais avec certains ajustements pour la mesure des métabolites de la lambda-cyhalothrine et pour le fait que la dose administrée était plus faible que celle utilisée dans l'étude précédente (Ratelle *et al.*, 2015a, 2015b).

Pour l'analyse des métabolites dans les différents échantillons des volontaires exposés, 2 ml de plasma ont été traités. Chaque échantillon a été enrichi en ajoutant 5 µl d'un mélange de standards internes marqués, l'acide ¹³C₂ ¹D *trans*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthylcyclopropane-1-carboxylique (¹³C₂ 1D *trans*-DCCA) et le ¹³C₆-3-PBA, à une concentration de 20 nmol/ml (Cambridge Isotope Laboratories, Inc., Andover, MA, États-Unis). Il n'existe pas de standard marqué de CFMP puisque c'est une molécule rarement mesurée; le ¹³C₂ 1D *trans*-DCCA a donc servi de standard interne pour cette molécule de CFMP. Deux millilitres de tampon d'acétate de sodium à 0,1 M, pH 5, ont été ajoutés et les échantillons ont été incubés pendant 16 heures avec 20 µl de β-glucuronidase/arylsulfatase (100 000 U/ml de Fishman et 800 U/ml de Helix pomatia; Roche Diagnostics, Laval, Québec, Canada) 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 ml d'acétate d'éthyle (Fisher Scientific,

Ottawa, ON, Canada) saturé en eau (en agitant pendant 20 minutes et en centrifugeant à 3 400 rpm pendant 15 minutes à 4 °C). La phase organique supérieure récupérée à la suite de chaque extraction a été combinée dans un tube en verre de 10 ml et le solvant a été évaporé à sec sous un léger jet d'azote dans un bain à 35 °C. Les résidus ont été remis en suspension dans 500 µl de méthanol de grade MS de Honeywell, et les échantillons ont été centrifugés pendant 60 secondes à 3 000 rpm, puis transférés dans des flacons de réserve HPLC pour analyse.

Pour l'analyse des métabolites des pyréthrinoïdes dans les différents échantillons des volontaires exposés, 5 ml d'urine ont été traités. Chaque échantillon a été enrichi en ajoutant 10 µl d'un mélange de standards internes de $^{13}\text{C}_2$ ^1D *trans*-DCCA et de $^{13}\text{C}_6$ -3-PBA, à une concentration de 20 nmol/ml. Cinq millilitres de tampon acétate de sodium (0,1 M, pH 5) ont été ajoutés et une hydrolyse enzymatique a été réalisée avec 20 µl de β-glucuronidase/arylsulfatase pendant 16 heures à 37 °C. Les analytes ont ensuite été extraits en phase solide à l'aide de cartouches Sep-Pak C18 (Waters, Milford, MA, États-Unis). Les cartouches ont d'abord été conditionnées avec 4 ml de méthanol puis 8 ml d'eau. Les urines ont ensuite 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 1 000 µl de méthanol, et les échantillons ont été centrifugés pendant 60 secondes à 3 000 rpm puis transférés dans des flacons de réserve HPLC pour analyse.

L'analyse de CFMP et de 3-PBA dans le plasma et l'urine 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 quadripolaire à temps de vol (Q-ToF) (Agilent, Mississauga, Canada) avec une source d'ionisation par électrobulbion (AJS ESI). L'ionisation a été réalisée en mode négatif et tous les paramètres spécifiques ESI-MS ont été optimisés manuellement. 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, Canada). La température de la colonne a été maintenue à 40 °C. La phase mobile a consisté en un éluant A composé d'eau et d'acide acétique à 0,01 % et un éluant B de méthanol avec de l'acide acétique à 0,01 %. L'éluant a été effectué en 11 minutes en utilisant un gradient de solvant, à un débit de 0,4 ml/minute. Le programme suivant a été utilisé : i) 2 % d'éluant B pendant 2 minutes, ii) gradient linéaire jusqu'à 30 % d'éluant B de 2 à 2,5 minutes, iii) maintenu à 30 % d'éluant B de 2,5 à 3,5 minutes, iv) augmenté à 55 % d'éluant B de 3,5 à 4 min, v) à 60 % d'éluant B de 4 à 7,5 minutes, vi) gradient linéaire à 98 % éluant B de 7,5 à 8 min, vii) maintenu à 98 % éluant B de 8 à 9,5 minutes, viii) retour aux conditions initiales de 2 % éluant B en 1,5 minute. Le temps de rétention (éluant) des différents composés analytiques variait entre 7,2 et 8,1 minutes. Le solvant a été envoyé aux déchets avant 4 minutes, pour éliminer les sels et empêcher la suppression d'ions dans le spectromètre de masse par les sels contenus dans les matrices; il a ensuite été dirigé vers le spectromètre de masse après 4 minutes. 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 dans les conditions optimisées MS suivantes (paramètres tels que ceux définis par l'instrument) : température du *sheath gas* (N₂) à

200 °C; *sheath gas flow rate* de 10 l/minute; pression du *nebulizer gas* à 50 psi; température du *drying gas* (N₂) à 365 °C; *drying gas flow rate* à 12 l/minute; voltage du capillaire (*Vcap*) à 3 000 V; *nozzle voltage* à 0 V; *fragmentor* à 75 V; *skimmer* à 65 V; *octopole* à 750 V. Les ions précurseurs [M-H]⁻ analysés sont *m/z* 241,02487 pour le CFMP, *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. 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 signaux de réponse ont été établis à partir du ratio de surface des ions précurseurs de chaque analyte sur celui du standard interne.

Un contrôle de qualité a été assuré en insérant des contrôles positifs et négatifs à intervalles réguliers dans la séquence d'analyse. La répétabilité analytique a aussi été évaluée en déterminant la variation dans les résultats d'analyse de réplicats 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). La limite de détection (LOD) dans le plasma et l'urine était d'environ 10 fmol injectées dans le système UHPLC (égale à 3 écarts-types du ratio de réponse de l'analyse répétée d'un blanc divisé par la pente moyenne des courbes standards). La répétabilité d'une analyse d'échantillons dans les mêmes conditions d'étalonnage et de réglage (blancs enrichis d'étalons de référence authentiques à deux niveaux ou témoins positifs) était inférieure à 5 %. La reproductibilité entre les séries d'analyse (variabilité d'un jour à l'autre des résultats d'analyse d'échantillons blancs enrichis de standards de référence authentiques à deux niveaux et d'un témoin positif) sur 5 jours différents était sous les 15 %.

4.1.5 Détermination des niveaux biologiques

Les niveaux plasmatiques ont été exprimés en concentration (pmol/ml/kg pc). Les niveaux urinaires ont été exprimés en taux d'excrétion (pmol/h/kg pc) et en excrétion cumulative (% dose). À titre comparatif, les valeurs urinaires ont aussi été exprimées en concentration, ajustées pour la créatinine (µmol/mol créatinine), comme recommandé par Viau, Lafontaine et Payan (2004). 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).

4.1.6 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 des pyréthrinoïdes après exposition par voie orale. Pour ce faire, il a été considéré que, à la suite du dosage, un équilibre dynamique est rapidement atteint entre les niveaux tissulaires et plasmatiques de métabolites (les niveaux plasmatiques et tissulaires venant rapidement à évoluer en parallèle) et donc que le corps peut être représenté en utilisant un modèle à un seul compartiment avec une élimination de premier ordre (Renwick, 2008; Tornero-Velez *et al.*, 2012). Il a également été considéré, sur la base de la cinétique d'autres pyréthrinoïdes, que le métabolisme de la lambda-cyhalothrine en CFMP et en 3-PBA est quasi instantané (de l'ordre de minutes par rapport à des heures pour l'élimination). Les paramètres cinétiques de base ont donc été dérivés par ajustement, par la méthode des moindres carrés, de l'équation générale suivante aux données expérimentales observées (à l'aide du logiciel MATLAB et d'un programme développé sous

Visual Basic for Applications dans Microsoft Excel) : $C(t) = Ae^{-k_{abs}.t} + Be^{-k_{elim}.t}$, où $C(t)$ est la concentration plasmatique en fonction du temps (ou du taux d'excrétion urinaire), A et B sont les coefficients préexponentiels, et 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 déterminés.

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 (V_d) ont également été calculés. Les équations utilisées pour calculer ces paramètres sont :

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

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

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC} \quad (3)$$

$$CL = \frac{\text{Dose absorbée (fraction de la dose administrée)}}{AUC} \quad (4)$$

$$V_d = \frac{CL}{k_{elim}} \quad (5)$$

4.1.7 Considérations éthiques

Le protocole expérimental et les formulaires de consentement ont été approuvés par le comité d'éthique de la recherche de l'Université de Montréal (certificat 15-085-CERES-P). Tous les participants ont donné leur consentement par écrit et ont été informés des risques liés à leur participation et de leur droit de se retirer de l'étude à tout moment, sans aucun préjudice. L'anonymat des sujets a été assuré par une codification des échantillons. Les participants ont reçu une compensation monétaire pour leur temps et tout inconfort causé.

De plus, les doses d'exposition proposées ont été sélectionnées de façon à être sécuritaires et à ne pas induire d'effets néfastes systémiques chez les volontaires. Les signes et symptômes cliniques ont été suivis par du personnel médical certifié durant toute la durée de l'étude. Aucun des volontaires n'a signalé de symptômes pendant la période d'étude pour la voie orale. Par

contre, deux volontaires ont ressenti des picotements et ont constaté l'apparition de rougeur après l'application cutanée; ces volontaires étaient des hommes dont les poils de l'avant-bras avaient été rasés le matin de l'exposition. Aucun symptôme systémique (mal de tête, étourdissement, douleur abdominale) n'a été rapporté.

4.2 Modélisation toxicocinétique

Les données expérimentales obtenues chez des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine au cours de la présente étude ont grandement contribué à la compréhension de la cinétique de la lambda-cyhalothrine chez l'humain. En effet, dans le contexte de ce projet, il a été constaté qu'il existe très peu d'informations sur la cinétique de la lambda-cyhalothrine dans la littérature. Ces informations se limitent aux résultats d'une étude chez l'animal (Anadon *et al.*, 2006) et d'une étude chez des travailleurs (Chester, Sabapathy et Woollen, 1992). L'International Programme on Chemical Safety (IPCS, 1990) résume également quelques études effectuées chez l'animal, mais celles-ci ne pouvaient être consultées. Puisque les données publiées sur la cinétique de la lambda-cyhalothrine sont très limitées, les informations disponibles sur les pyréthrinoïdes de même type ont aussi été consultées. Ainsi, en considérant la cinétique de pyréthrinoïdes similaires et les données expérimentales obtenues au cours de la présente étude, il a été possible d'élaborer un modèle conceptuel de la cinétique de la lambda-cyhalothrine et de métabolites majeurs pouvant servir de biomarqueurs d'exposition.

Le modèle spécifique à la lambda-cyhalothrine traduit, mathématiquement, les déterminants essentiels de l'évolution temporelle du produit mère et de ses métabolites dans l'organisme humain et dans les excréta. Les processus biologiques critiques se déroulant à des moments clés dans le temps ont servi 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 de métabolites dans les matrices biologiques accessibles, telles que l'urine.

La structure du modèle développé est similaire à celle déjà utilisée pour décrire la cinétique de la perméthrine et de la cyperméthrine chez l'humain (Bouchard *et al.*, 2016; Côté et Bouchard, 2018). Ce type de modèle possède des compartiments auxquels une signification biologique a été attribuée et l'accent est mis sur le suivi du bilan massique, c'est-à-dire que la dose peut être reliée à la somme des quantités dans le corps et dans les excréta en tout temps. Il a pour but de prédire l'évolution temporelle des biomarqueurs urinaires. Ainsi, seuls les processus clés déterminant la cinétique d'excrétion des biomarqueurs ont besoin d'être établis. Par ailleurs, puisque le modèle sert à interpréter des données de surveillance biologique de l'exposition chez l'humain, les valeurs des paramètres du modèle sont établies directement à partir de données humaines. Cette approche de modélisation toxicocinétique a également été appliquée, dans le passé, aux insecticides organophosphorés et aux carbamates suivants : le malathion, le parathion, le chlorpyrifos et le carbaryl (Bouchard, Carrier et Brunet, 2008; Bouchard, Carrier, Brunet, Bonvalot et Gosselin, 2005; Bouchard, Carrier, Brunet, Dumas et Noisel, 2006; Bouchard *et al.*, 2003; Gosselin, Bouchard, Brunet, Dumoulin et Carrier, 2004).

4.2.1 Représentation fonctionnelle du modèle

La représentation du modèle (description des compartiments du modèle et des transferts intercompartimentaux) est illustrée à la Figure 3. Les paramètres du modèle sont décrits dans le Tableau 2. Les charges dans l'organisme et dans les excréta (accumulation dans l'urine de la

substance mère et des métabolites) 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.

Des compartiments spécifiques, $D(t)$, $GI(t)$, $RT(t)$, ont été utilisés pour décrire les quantités de lambda-cyhalothrine disponibles à la surface de la peau, dans la lumière du tractus gastro-intestinal et dans les voies respiratoires, respectivement. Les charges tissulaires de lambda-cyhalothrine rapidement en équilibre avec les charges sanguines ont été regroupées en un seul compartiment $B(t)$ étant donné que ces quantités évoluent en parallèle. Un compartiment de stockage de la lambda-cyhalothrine $S(t)$ a également été introduit dans le modèle pour décrire l'accumulation dans les lipides ou la liaison aux protéines tissulaires. Ce compartiment $S(t)$ a été inséré dans le modèle pour tenir compte de l'élimination biphasique des métabolites de la lambda-cyhalothrine chez les volontaires exposés par voie orale. Le compartiment $M(t)$ a été utilisé pour représenter les charges corporelles des métabolites CFMP ou 3-PBA. Un compartiment $M_{\text{non_observé}}(t)$ a été utilisé pour représenter la charge corporelle de métabolites non mesurés dans le sang et les urines. Le compartiment $U(t)$ a servi à représenter l'excrétion cumulative de CFMP et de 3-PBA dans l'urine et $F(t)$, l'excrétion fécale cumulative de CFMP et de 3-PBA. Pour tenir compte des différences dans la cinétique des métabolites CFMP et 3-PBA dans les matrices des volontaires exposés par voie cutanée, un compartiment $D_{\text{in}}(t)$ a été ajouté afin de représenter la charge de lambda-cyhalothrine absorbée par les structures de la peau. Un compartiment $MD(t)$ a également été ajouté afin de représenter la charge de lambda-cyhalothrine métabolisée en CFMP et en 3-PBA à l'intérieur des structures de la peau.

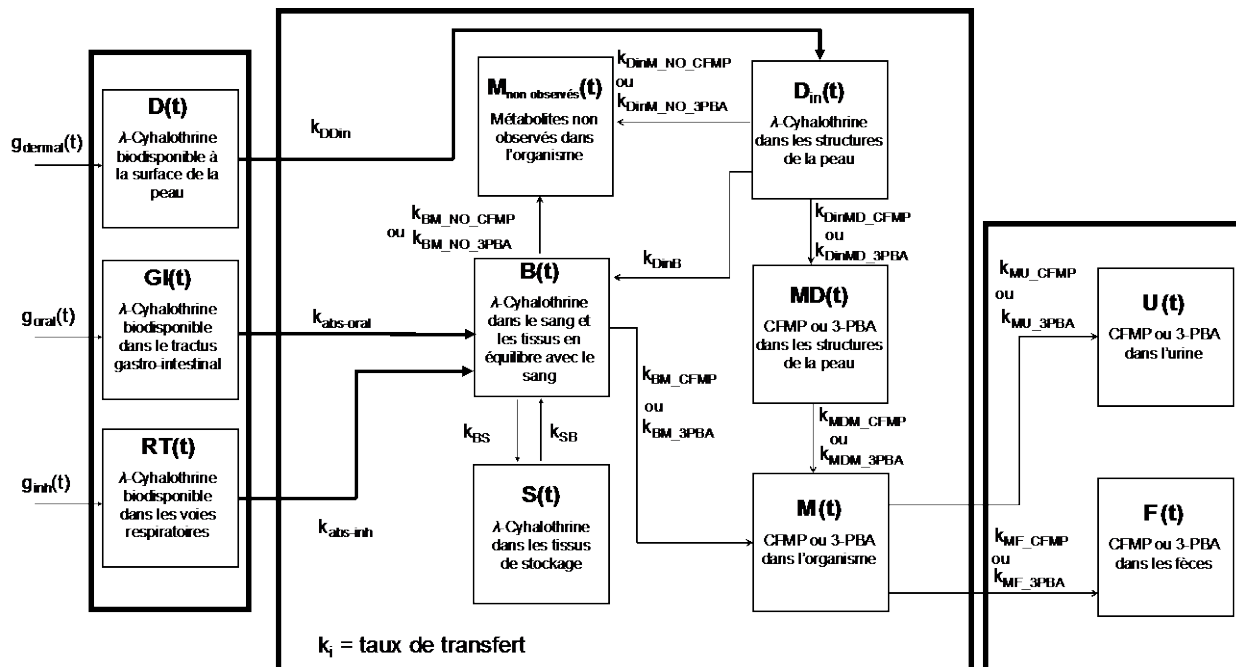


Figure 3. Modèle conceptuel de la cinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites pouvant être utilisés comme biomarqueurs d'exposition chez l'humain.

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

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

| Paramètre | Définition |
|------------------------------|--|
| $g_{\text{oral}}(t)$ | Dose orale (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées |
| $g_{\text{dermal}}(t)$ | Dose cutanée (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées |
| $g_{\text{inh}}(t)$ | Dose d'inhalation (mol) disponible par unité de temps qui peut décrire les variations temporelles des entrées |
| $D(t)$ | Quantité de lambda-cyhalothrine (mol) disponible à la surface de la peau en fonction du temps |
| $D_{\text{in}}(t)$ | Quantité de lambda-cyhalothrine (mol) à l'intérieur des structures de la peau en fonction du temps |
| $GI(t)$ | Quantité de lambda-cyhalothrine (mol) disponible dans le tractus gastro-intestinal en fonction du temps |
| $RT(t)$ | Quantité de lambda-cyhalothrine (mol) disponible dans le tractus respiratoire en fonction du temps |
| $B(t)$ | Charge de lambda-cyhalothrine (mol) dans le sang et les tissus dans un équilibre dynamique avec le sang en fonction du temps |
| $S(t)$ | Charge de lambda-cyhalothrine (mol) retenue dans les tissus (mol) en fonction du temps |
| $M(t)$ | Charge corporelle de CFMP ou de 3-PBA (mol) en fonction du temps |
| $MD(t)$ | Charge de CFMP ou de 3-PBA (mol) à l'intérieur des structures de la peau en fonction du temps |
| $M_{\text{non_observé}}(t)$ | Charge corporelle des métabolites non observés (mol) en fonction du temps |
| $U(t)$ | Quantité cumulative de CFMP ou de 3-PBA dans l'urine (mol) en fonction du temps |
| $QU(t)$ | Taux d'excrétion urinaire de CFMP ou de 3-PBA dans l'urine (mol) en fonction du temps = $M(t) \times k_{\text{MU}}$ |
| $F(t)$ | Quantité cumulative de CFMP ou de 3-PBA dans les fèces (mol) en fonction du temps |
| $f_{\text{abs_oral}}$ | Fraction d'absorption orale de lambda-cyhalothrine |
| $f_{\text{abs_dermal}}$ | Fraction d'absorption cutanée de lambda-cyhalothrine |
| $k_{\text{abs_oral}}$ | Taux d'absorption orale de lambda-cyhalothrine (h^{-1}) |
| k_{DDin} | Taux d'absorption cutanée de lambda-cyhalothrine des structures internes de la peau (h^{-1}) |
| $k_{\text{abs_inh}}$ | Taux d'absorption respiratoire de lambda-cyhalothrine (h^{-1}) |
| k_{DinB} | Taux de transfert de lambda-cyhalothrine des structures internes de la peau vers le sang (h^{-1}) |
| k_{BS} | Taux de transfert de lambda-cyhalothrine du sang aux tissus de stockage (h^{-1}) |
| k_{SB} | Taux de transfert de lambda-cyhalothrine des tissus de stockage vers le sang (h^{-1}) |

| Paramètre | Définition |
|---|--|
| k_{BM_CFMP} | Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en CFMP (h^{-1}) |
| k_{BM_3PBA} | Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en 3-PBA (h^{-1}) |
| k_{DinMD_CFMP} | Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en CFMP dans les structures internes de la peau (h^{-1}) |
| k_{DinMD_3PBA} | Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en 3-PBA dans les structures internes de la peau (h^{-1}) |
| k_{MDM_CFMP} | Taux de transfert du CFMP des structures internes de la peau vers le corps (h^{-1}) |
| k_{MDM_3PBA} | Taux de transfert du 3-PBA des structures internes de la peau vers le corps (h^{-1}) |
| $k_{BM_NO_CFMP}$ et $k_{DinM_NO_CFMP}$ | Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en métabolites non observés dérivés de la forme CFMP (h^{-1}) |
| $k_{BM_NO_3PBA}$ et $k_{DinM_NO_3PBA}$ | Taux de biotransformation de lambda-cyhalothrine en métabolites non observés dérivés de la forme phénoxybenzoïque (h^{-1}) |
| k_{MU_CFMP} | Taux de transfert du CFMP 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} | Taux de transfert de CFMP du corps vers les fèces (h^{-1}) |
| k_{MF_3PBA} | Taux de transfert de 3-PBA du corps vers les fèces (h^{-1}) |

4.2.2 Détermination des paramètres du modèle

Une programmation mathématique a été établie pour déterminer les paramètres du modèle spécifiques à la lambda-cyhalothrine et ses métabolites, en utilisant le logiciel MATLAB (version R2017a). Une séquence de détermination des valeurs a été programmée par itérations successives, en ajustant des fonctions mathématiques (par minimisation avec la méthode des moindres carrés) aux profils temporels établis dans le présent projet chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine. L'approche de détermination des paramètres est similaire à celle décrite dans Côté *et al.* (2014) et Côté et Bouchard (2018) pour établir les paramètres spécifiques à la perméthrine et cyperméthrine. Cependant, puisque la lambda-cyhalothrine ne comporte pas de stéréo-isomère, la programmation informatique utilisée pour la détermination des paramètres s'est avérée moins complexe, ce qui a permis de réduire les temps de calcul.

Étant donné cette simplification, d'autres paramètres ont pu être vérifiés. En effet, dans Côté *et al.* (2014) et Côté et Bouchard (2018), la constante de métabolisation de la perméthrine ou de la cyperméthrine en 3-PBA dans le sang et les tissus en équilibre avec le sang avait été considérée identique à la constante de métabolisation de la perméthrine ou de la cyperméthrine en acide *trans*- et *cis*-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-diméthyl-cyclopropane-1-carboxylique (*trans*- et *cis*-DCCA). En effet, dans ce dernier modèle, il était impossible de déterminer une constante de métabolisation autre que celle de la perméthrine ou de la cyperméthrine en *cis*- ou *trans*-DCCA. Dans le présent modèle spécifique à la lambda-cyhalothrine, il a été possible de déterminer une constante de métabolisation différente du produit mère en ses métabolites CFMP et 3-PBA. Cette différenciation est plausible puisque le métabolite du CFMP se produit immédiatement à la suite de la scission du produit mère tandis que la formation du 3-PBA nécessite une étape supplémentaire suivant la scission de la molécule mère (Kaneko et Miyamoto, 2001). De plus, dans les études précédentes menées par l'équipe, la valeur de la fraction d'absorption orale

avait été fixée à 0,8. Dans ce présent projet, la valeur de la fraction d'absorption orale a pu être recherchée.

Plus précisément, pour déterminer les paramètres du modèle spécifiques à la lambda-cyhalothrine et à ses métabolites, la routine informatique élaborée dans l'étude de Côté *et al.* (2014) et Côté et Bouchard (2018) a été adaptée. Les équations analytiques représentant l'évolution des métabolites du CFMP et du 3-PBA dans le sang et l'urine en fonction du temps ont été utilisées, puis la routine informatique a servi à dériver le meilleur ensemble de valeurs paramétriques par ajustement des points de simulations aux données expérimentales, par minimisation par la méthode des moindres carrés. Les paramètres ont été déterminés en effectuant une série d'itérations imbriquées, ce qui a permis de tester systématiquement tous les ensembles de valeurs paramétriques possibles. Pour chaque paramètre, toutes les valeurs possibles à l'intérieur d'un intervalle donné ont été testées (contrairement à une simulation de Monte-Carlo, où les valeurs sont sélectionnées aléatoirement à l'intérieur d'un intervalle selon une distribution). Pour certains paramètres, un intervalle de valeurs a été fixé entre 1 et 10 000 minutes de demi-vie (la valeur supérieure étant une limite supérieure possible). La routine informatique a alors testé chaque minute de demi-vie dans cet intervalle. La valeur du paramètre recherchée s'est donc retrouvée à l'intérieur de cet intervalle. Cependant, il était impossible de fixer cet intervalle de valeurs pour chaque paramètre, car le temps de calcul du programme informatique aurait été trop important. Pour d'autres paramètres, les intervalles de valeurs paramétriques ont été fixés en tenant compte de restrictions de nature physiologique (reliées au modèle conceptuel ou aux profils des métabolites). Par exemple, une première estimation de valeur pour le paramètre k_{SB} (transfert du composé parent du compartiment de stockage vers le sang) a été faite à partir de la pente des derniers points de temps du profil urinaire des métabolites sur un graphique log-linéaire. Cependant, puisque tous les paramètres peuvent avoir une influence globale sur les profils de simulations, des limites inférieure et supérieure autour de la valeur ont ensuite été estimées afin d'inclure toutes les possibilités associées à ce paramètre.

Pour la fraction d'absorption orale spécifiquement, l'intervalle de valeurs a été déterminé de manière logique. La valeur maximale de l'intervalle a été fixée à 100 %, mais la valeur minimale ne pouvait être plus basse que la plus petite valeur (en % de dose d'exposition) de métabolite retrouvée dans l'urine. Par exemple, s'il y avait 20 % de CFMP dans l'urine, l'intervalle pouvait varier de 0,2 à 1. Pour des raisons de temps de calcul, la fraction d'absorption orale a été variée par bonds de 0,05. La fraction d'absorption cutanée a été déterminée autrement. Le compartiment $D(t)$ correspond à la lambda-cyhalothrine disponible à la surface de la peau. Celle-ci pénètre à l'intérieur de la peau à une vitesse associée à la constante k_{DDin} . Or, la surface de la peau a été nettoyée 6 heures après application chez les volontaires. La quantité qui a pénétré par la peau peut donc être déterminée en réduisant le modèle à deux compartiments : un compartiment associé à la surface de la peau et un compartiment associé à l'intérieur de la peau. En résolvant les équations différentielles, il est possible de connaître la quantité pénétrée au temps 6 heures. Cette quantité correspond à la fraction d'absorption cutanée.

Pour la voie respiratoire, aucune étude n'a été publiée sur la cinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites. Cependant, Leng *et al.* (1997) ont réalisé une étude chez des volontaires exposés par inhalation à la cyfluthrine. Cette étude a montré une demi-vie d'élimination apparente rapide (Leng *et al.*, 1997) et du même ordre de grandeur que celle observée dans les études chez des volontaires exposés par voie orale à la cyperméthrine,

perméthrine et à la lambda-cyhalothrine (Woollen *et al.*, 1992; Ratelle *et al.*, 2015a, 2015b; Khemiri *et al.*, 2017, 2018). La cinétique par voie respiratoire a donc été considérée similaire à la voie orale. Ainsi, pour simuler une exposition par voie respiratoire, le taux de ventilation pulmonaire moyen est utilisé et il est considéré que l'absorption est très rapide (minutes de demi-vie) avec une fraction d'absorption élevée ($\geq 80\%$).

Avec la routine mathématique utilisée, plusieurs ensembles de valeurs paramétriques ont été déterminés par ajustement aux données de chacun des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine ainsi qu'aux profils moyens. Ces ensembles de valeurs donnent tous de bons ajustements aux courbes expérimentales. Toutefois, en dernier lieu, un seul ensemble de valeurs paramétriques a été retenu pour décrire chacun des profils disponibles (un pour chaque volontaire) ainsi qu'un profil représentant la moyenne des volontaires. L'ensemble de valeurs paramétriques retenu correspond à celui qui montrait le moins d'écart entre les valeurs des paramètres des différents volontaires et qui donnait le meilleur ajustement (*best fit*).

Plus spécifiquement, les paramètres ont d'abord été déterminés à partir des données chez les sept volontaires exposés par voie orale et 8 ensembles de valeurs paramétriques ont été retenus pour simuler les données disponibles pour cette voie d'exposition (sept ensembles de valeurs provenant des ajustements aux profils individuels et un huitième provenant des ajustements au profil moyen). Les paramètres reliés à l'absorption cutanée ont ensuite été estimés en utilisant les données chez quatre des six volontaires exposés au Matador[®] par voie cutanée. Pour les deux autres volontaires, les valeurs étaient trop faibles pour permettre une modélisation. De la même façon, pour les quatre volontaires utilisés pour déterminer les paramètres spécifiques à l'exposition par voie cutanée, les données obtenues pour les temps initiaux ont également été retranchées. Pour établir les paramètres spécifiques à la voie cutanée, les ensembles de valeurs paramétriques déterminées lors des ajustements aux profils individuels ainsi qu'aux profils moyens chez les volontaires exposés par voie orale ont d'abord été fixés dans le modèle et seuls les paramètres spécifiques à l'absorption cutanée ont ensuite été déterminés. Comme pour la détermination des paramètres effectuée à partir des données orales, un ensemble de valeurs paramétriques spécifiques à la voie cutanée et donnant le meilleur ajustement (*best fit*) a été retenu pour décrire chacun des profils individuels (un pour chaque volontaire) ainsi que le profil moyen pour la voie cutanée.

4.2.3 Simulations

4.2.3.1 Simulation des données chez les volontaires

Une fois les paramètres du modèle établis à partir des données observées chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine par voies orale et cutanée, le système d'équations différentielles décrivant le modèle fonctionnel complet de la cinétique du produit mère et ses métabolites a été résolu dans MATLAB avec les paramètres finaux retenus, afin de reproduire les profils temporels des métabolites CFMP et 3-PBA dans le sang et l'urine pour une simulation correspondant aux expositions orales et cutanées des volontaires. Les profils simulés ont ensuite été représentés graphiquement et comparés aux données observées chez les volontaires.

4.2.3.2 Prédiction des profils temporels suivant différents scénarios d'exposition

Le modèle permet de prédire le profil temporel de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites CFMP et 3-PBA dans l'organisme et les excréta à n'importe quel moment dans le temps et pour différents scénarios d'exposition. Les simulations de scénarios d'exposition uniques ou répétées, continues ou intermittentes, peuvent être réalisées en introduisant un terme $g(t)$ décrivant des doses d'exposition dans le temps.

Plusieurs scénarios d'exposition, pour une seule voie d'exposition (voie orale ou voie cutanée ou voie respiratoire) ou pour une exposition concomitante par différentes voies et pendant différentes périodes, peuvent être simulés. À titre d'exemple, trois simulations différentes ont été effectuées pour reproduire un scénario d'exposition plausible d'un travailleur agricole effectuant une tâche de désherbage dans les champs durant une semaine typique de travail de cinq jours suivie de deux jours de congé. Pour chaque journée de travail, la simulation reproduisait un scénario d'une durée de sept heures de travail dans les champs, suivie d'une pause d'une heure pour manger, puis une autre période de travail de sept heures. La simulation prenait en considération que la tâche est répétée pendant cinq jours consécutifs, suivis de deux jours de congé.

La première simulation reproduisait l'exposition d'un travailleur i) par voie cutanée pendant les sept premières heures de travail dans les champs, ii) par ingestion de façon extemporanée, par inadvertance, lors de la pause de travail pour manger, reflétant un « comportement main-bouche » (contact entre les mains contaminées et la bouche), iii) à nouveau par voie cutanée pendant sept heures lors de son retour dans les champs. Ainsi, cette simulation considérait une exposition continue par voie cutanée sur deux périodes de temps à l'intérieur d'une journée de travail, ainsi qu'une exposition orale extemporanée une fois durant la journée de travail. Lors de la pause du midi, la reconstitution présupposait que le travailleur lavait la zone cutanée exposée, ce qui faisait disparaître la quasi-totalité du produit sur la peau (environ 99,5 %); pour la voie orale, le scénario considérait une hypothèse selon laquelle le travailleur ingérait une dose correspondant à 0,5 % de la quantité accumulée sur la peau pendant les sept heures d'exposition du matin. Cette simulation considérait aussi que la zone cutanée exposée était lavée après le travail de façon à enlever la totalité du produit restant sur la peau. La première simulation considérait, par ailleurs, une dose journalière totale de $1 \mu\text{mol/kg pc/jour}$; l'exposition cutanée correspondant à $0,9975 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ ($0,49875 \mu\text{mol/kg pc}$ pour chacune des périodes d'exposition cutanée de sept heures) et l'exposition orale à $0,0025 \mu\text{mol/kg pc/jour}$. La dose cutanée était répartie de façon égale sur chacune des périodes de sept heures d'exposition.

La seconde simulation présupposait une exposition par voie cutanée uniquement et qui s'étalait sur une période d'exposition de sept heures consécutives, une période d'une heure sans exposition pendant la pause du midi en considérant que le travailleur se lavait les mains, suivie à nouveau d'une période d'exposition de sept heures. La troisième simulation supposait une exposition extemporanée par ingestion seulement, par « comportement main-bouche », lors de la pause du midi pour le repas. Pour la deuxième simulation, la dose cutanée était de $0,9975 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ et, pour la troisième simulation, la dose orale était de $0,0025 \mu\text{mol/kg pc/jour}$, ce qui permettait une comparaison directe des résultats avec ceux de la première simulation.

Pour les fins de ces simulations, l'ensemble de valeurs paramétriques associé à la cinétique du profil moyen a été utilisé. Tous ces paramètres ont été introduits dans la routine informatique créée avec le logiciel MATLAB. Les profils temporels des taux d'excrétion par heure (pmol/kg pc/h) de métabolites de la lambda-cyhalothrine dans l'urine ont ainsi été simulés sur une période de sept jours suivant le début des scénarios d'exposition décrits ci-dessus. Pour le premier scénario, les quantités totales excrétées dans l'urine pendant des périodes de 12 heures consécutives ont aussi été simulées en plus des taux horaires d'excrétion.

4.2.3.3 Proposition d'une valeur de référence biologique pour le CFMP urinaire

À l'aide de la modélisation, il a également été possible de proposer une valeur de référence biologique (VRB) pour des expositions aiguë et chronique, en considérant une simulation d'un scénario d'exposition plausible chez un travailleur agricole. Cette VRB a été établie pour le métabolite spécifique de la lambda-cyhalothrine, soit le CFMP. Le scénario d'exposition retenu pour dériver cette VRB correspondait à une exposition journalière continue par voie cutanée sur tout un quart de travail typique de 15 heures. La simulation a été effectuée pour que la valeur de la dose absorbée corresponde à la RfD orale du US EPA aiguë, d'une part (0,0025 mg/kg pc/jour) et chronique, d'autre part (0,001 mg/kg pc/jour), multipliée par la fraction d'absorption orale (fabs) déterminée par la modélisation des données chez les volontaires exposés par voie orale. Cette valeur de dose absorbée a été répartie de manière uniforme sur la période de 15 heures d'exposition afin de simuler une absorption cutanée continue pendant tout le quart de travail. La quantité totale de CFMP excrétée dans l'urine sur une période de 24 heures suivant le début de ce scénario d'exposition a ensuite été prédite par le modèle. Cette quantité journalière totale de CFMP simulée dans l'urine a été proposée comme VRB. Ces simulations ont été effectuées en utilisant chacun des ensembles de valeurs paramétriques établies pour une exposition cutanée, soit ceux des volontaires 2, 3, 5 et 6 ainsi que celui du profil moyen. La plus petite valeur de quantité journalière de CFMP urinaire simulée, donc la plus protectrice, a été retenue comme VRB. Celle-ci a été exprimée d'abord en pmol/kg pc/jour et a également été convertie en $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine. Pour établir cette dernière unité de VRB, une valeur d'excrétion journalière de créatinine de 25 mg/kg pc/jour a été considérée, ce qui correspond à une quantité de 221 $\mu\text{mol/kg pc/jour}$ de créatinine. La VRB en pmol/kg pc/jour préalablement déterminée a ainsi été divisée par la quantité journalière de créatinine exprimée en $\mu\text{mol/kg pc/jour}$ pour obtenir une concentration de CFMP en $\mu\text{mol/mol}$ de créatinine.

5. RÉSULTATS

5.1 Profils temporels des biomarqueurs d'exposition observés dans le plasma et l'urine des volontaires, et paramètres toxicocinétiques

Les profils temporels de CFMP et de 3-PBA dans le plasma des sept volontaires exposés à 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine par voie orale sont présentés à la **Figure 4**. Les profils des deux métabolites étaient semblables, indiquant un comportement cinétique similaire pour ces deux biomarqueurs d'exposition. Une augmentation rapide des niveaux sanguins de métabolites était clairement visible dans les heures suivant l'exposition, mais l'élimination était également rapide et complète en moins de 72 heures.

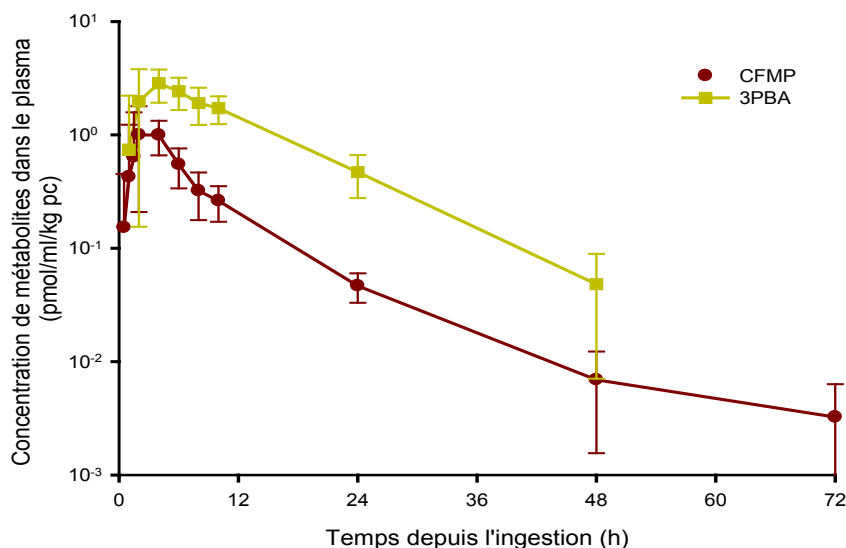


Figure 4. Profils temporels des concentrations de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés dans le plasma des volontaires à la suite de l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine. Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

Les paramètres toxicocinétiques de base calculés à partir des profils plasmatiques de CFMP et de 3-PBA (Tableau 3 et Tableau 4) confirment l'absorption rapide de la lambda-cyhalothrine, avec un taux moyen calculé de 0,3 et 0,2 h⁻¹, respectivement, ce qui correspond à une demi-vie d'absorption apparente moyenne calculée ($t_{1/2}$) de 2,0 et 3,0 heures, respectivement. Le taux d'élimination (k_{elim}) calculé à partir des profils plasmatiques de CFMP et de 3-PBA était également élevé, avec une moyenne de $\approx 0,1$ h⁻¹ dans les deux cas, ce qui correspond à une $t_{1/2}$ d'élimination apparente moyenne calculée de 5,3 et 6,4 heures, respectivement. Le temps de résidence moyen (MRT) était similaire pour les deux métabolites. Le volume apparent de distribution (V_d) calculé montre également une distribution tissulaire limitée, avec une distribution quelque peu plus importante pour la portion cyclopropane (selon le profil du métabolite CFMP).

Les profils temporels de CFMP et de 3-PBA observés dans l'urine des sept volontaires exposés à 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine par voie orale sont présentés à la **Figure 5**. Les profils urinaires des métabolites montrent encore une fois un comportement cinétique semblable de ces deux biomarqueurs d'exposition, avec une excrétion rapide et complète en 72 heures.

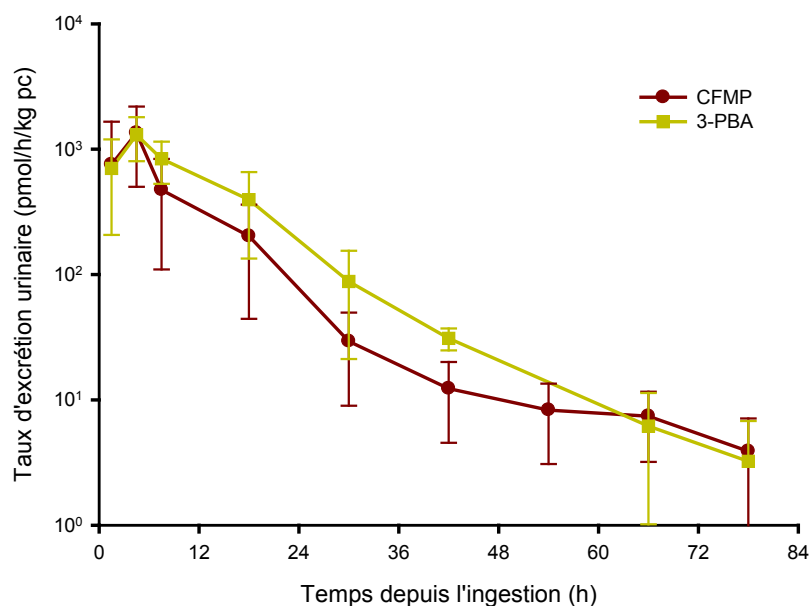


Figure 5. Profils temporels des taux d'excrétion urinaire de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés chez les volontaires à la suite de l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine. Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

Les paramètres toxicocinétiques établis à partir de ces profils urinaires confirment les valeurs de taux d'absorption et d'élimination calculées à partir des profils plasmatiques. Les $t_{1/2}$ d'absorption apparente moyennes calculées à partir des profils urinaires du CFMP et du 3-PBA étaient de 2,7 et 2,6 heures, et les $t_{1/2}$ d'élimination étaient de 4,2 et 5,9 heures, respectivement (Tableau 3). Cependant, pour les deux métabolites CFMP et 3-PBA, les niveaux plasmatiques (nmol) étaient 4 à 10 fois plus élevés que les taux d'excrétion urinaire (nmol/h), indiquant que le taux de transfert des métabolites du plasma vers l'urine était de 0,3-0,1 h⁻¹, correspondant à une demi-vie de ≈2,7 à 6,7 heures.

Par ailleurs, l'excrétion urinaire cumulative de métabolites observée au cours de la période de collecte de 84 heures après l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine chez les sept volontaires montre, qu'en moyenne, 21 et 30 % de lambda-cyhalothrine étaient excrétés dans l'urine sous forme de CFMP et de 3-PBA, respectivement (**Figure 6**). Ces données confirment que ces molécules sont des métabolites majeurs de la lambda-cyhalothrine chez l'humain. Les données montrent également que l'excrétion urinaire est relativement variable d'un individu à l'autre.

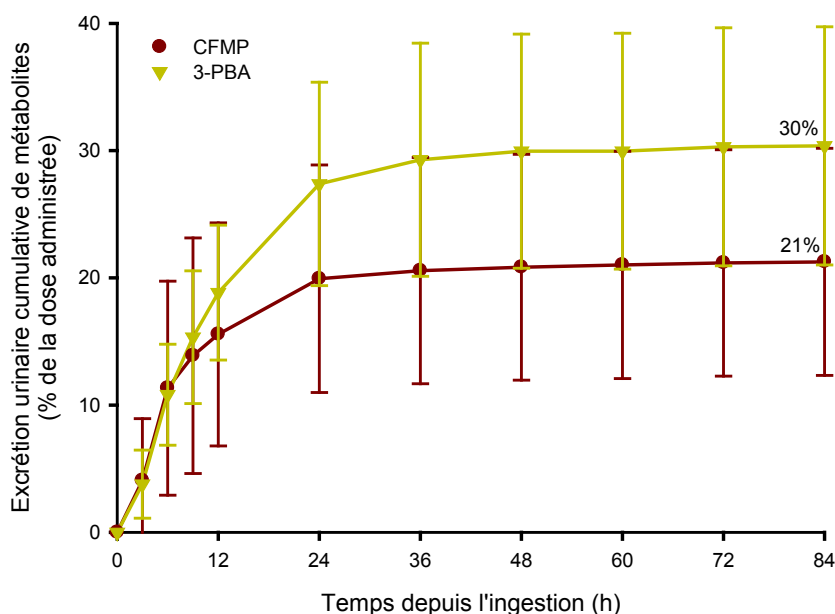


Figure 6. Excrétion urinaire cumulative de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observée en fonction du temps chez les volontaires à la suite de l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine. Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

Tableau 3. Paramètres toxicocinétiques de base (moyenne ± SD) déterminés à partir des profils plasmatiques et urinaires de CFMP et de 3-PBA chez les volontaires suivant l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine

| Paramètre toxicocinétique (moyenne ± SD ^a ; n = 7) | | | | |
|--|------------------------|------------|-------------------------|------------|
| | CFMP | | 3-PBA | |
| | Plasma | Urine | Plasma | Urine |
| T _{max} (h) | 3,1 ± 1,2 ^b | 5,6 ± 2,1 | 4,0 ± 1,15 ^b | 6,4 ± 2,7 |
| Demi-vie d'absorption apparente (h) | 2,0 ± 1,9 | 2,7 ± 2,1 | 3,0 ± 1,9 | 2,6 ± 2,2 |
| Demi-vie d'élimination apparente (h) | 5,3 ± 1,6 | 4,2 ± 1,5 | 6,4 ± 1,3 | 5,9 ± 1,4 |
| Fraction excrétée dans l'urine (% molaire de la dose) ^c | | 21,3 ± 8,9 | | 30,4 ± 9,4 |

^a Représente la moyenne ± SD des paramètres toxicocinétiques dérivés à partir des profils temporels de chaque volontaire.

^b Temps moyen (± SD) pour atteindre les niveaux maximums, calculé à partir des valeurs observées pour chaque volontaire. La Figure 4 présente les profils temporels moyens des métabolites et montre un pic de concentration à ≈ 3 heures pour le CFMP, et à ≈ 4 heures pour le 3-PBA.

^c Représente la fraction molaire de la dose administrée de lambda-cyhalothrine retrouvée dans l'urine sous forme de CFMP ou de 3-PBA.

Tableau 4. Autres paramètres toxicocinétiques calculés à partir des profils temporels de CFMP et de 3-PBA dans le plasma des volontaires suivant l'ingestion de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine

| Paramètre toxicocinétique | | Moyenne ± SD (n = 7) | |
|--|--|----------------------|-------------|
| | | CFMP | 3-PBA |
| AUC [(nmol x h /l)/kg pc] | | 8,8 ± 2,6 | 42,0 ± 12,7 |
| AUMC [(nmol x h ² /l)/kg pc] | | 75,9 ± 24,0 | 511 ± 181 |
| MRT (h) | | 8,9 ± 2,4 | 12,2 ± 2,3 |
| CL (l/h) | Limite inférieure de l'estimé ^a | 1,5 ± 0,9 | 0,4 ± 0,2 |
| | Limite supérieure de l'estimé ^b | 6,8 ± 2,1 | 1,5 ± 0,5 |
| V _d (l) | Limite inférieure de l'estimé ^a | 13,9 ± 8,6 | 5,3 ± 2,5 |
| | Limite supérieure de l'estimé ^b | 62,3 ± 30,1 | 17,7 ± 6,8 |

^a La limite inférieure de l'estimé de clairance (CL) et du volume de distribution (V_d) des métabolites dans le plasma a été calculée en considérant que la dose absorbée correspondait aux quantités totales excrétées dans l'urine.

^b La limite supérieure de l'estimé de clairance (CL) et du volume de distribution (V_d) des métabolites dans le plasma a été calculée en considérant que la dose absorbée était égale à la dose d'exposition (c'est-à-dire en considérant une fraction d'absorption de 1).

Les profils temporels de CFMP et de 3-PBA dans le plasma de quatre volontaires exposés à 0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine après application cutanée d'une formulation de Matador EC 120[®] pendant 6 heures sont présentés à la **Figure 7**. Comme pour la voie orale, les profils des deux métabolites étaient semblables, indiquant un comportement cinétique similaire pour ces deux biomarqueurs d'exposition. Une augmentation rapide des niveaux sanguins de métabolites était clairement visible dans les heures suivant l'exposition, mais le pic d'excrétion des deux métabolites était atteint plus tardivement que par voie orale, soit à 10 et à 13,5 heures après le début de l'application selon les profils du CFMP et du 3-PBA, respectivement, ce qui correspond à 4 et 7,5 heures après nettoyage de la zone traitée. L'élimination était également rapide et complète en 84 heures.

Les paramètres toxicocinétiques de base calculés à partir des profils plasmatiques de CFMP et de 3-PBA confirment l'absorption rapide de la lambda-cyhalothrine après application cutanée; la demi-vie d'absorption apparente moyenne calculée (t_{1/2}) était de 3 et de 7,3 heures, respectivement (Tableau 5). Des différences sont observées dans la demi-vie d'absorption apparente calculée à partir des profils de chacun des deux métabolites. La t_{1/2} d'élimination apparente moyenne calculée à partir des profils plasmatiques de 3-PBA, était semblable à celle obtenue après ingestion, soit de 7,6 heures, alors que celle calculée à partir du profil plasmatique du CFMP était plus grande, soit de 11,2 heures. Ces différences suggèrent un certain métabolisme au niveau du site d'entrée et un stockage des métabolites par voie cutanée. Le volume apparent de distribution (V_d) calculé suggère par ailleurs une distribution tissulaire plus importante après application cutanée, comparativement à l'ingestion.

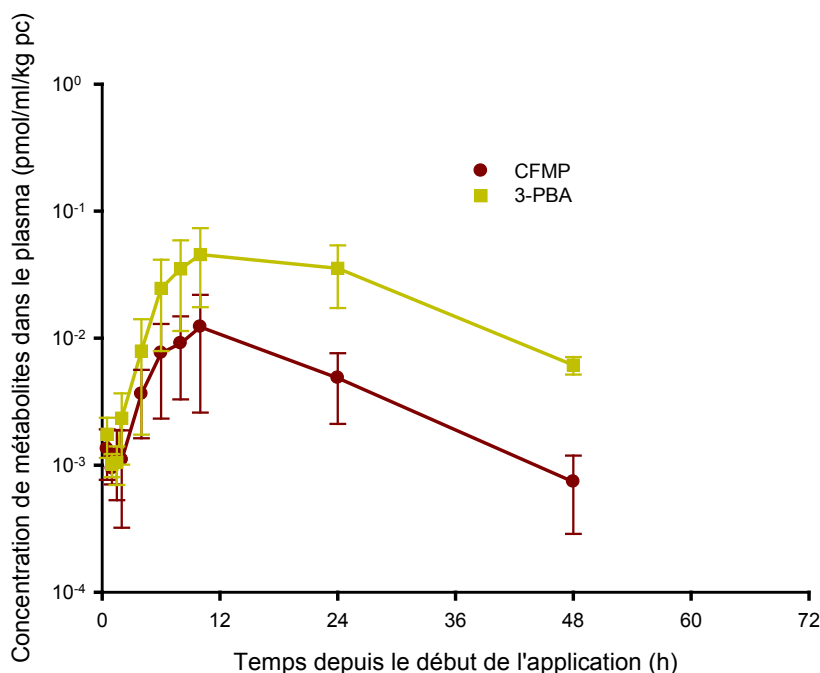


Figure 7. Profils temporels des concentrations de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés dans le plasma des volontaires à la suite de l'application cutanée de Matador EC 120[®] pendant 6 heures (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine). Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

Les profils temporels de CFMP et de 3-PBA observés dans l'urine des quatre volontaires exposés à 0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine après une application cutanée de Matador EC 120[®] pendant 6 heures sont présentés à la **Figure 8**. Les profils urinaires des métabolites montrent encore une fois un comportement cinétique semblable de ces deux biomarqueurs d'exposition, avec une excrétion rapide et complète en 84 heures. Comme pour la voie orale, les paramètres toxicocinétiques calculés à partir de ces profils urinaires confirment les valeurs de taux d'absorption et d'élimination calculés à partir des profils plasmatiques. Les $t_{1/2}$ d'absorption apparente moyennes calculées à partir des profils urinaires du CFMP et du 3-PBA étaient de 3,2 et de 7,0 heures et les $t_{1/2}$ d'élimination étaient de 15,4 et de 7,4 heures, respectivement (Tableau 5 et Tableau 6).

Par ailleurs, l'excrétion urinaire cumulative de métabolites observée au cours de la période de collecte de 84 heures après l'application cutanée de Matador EC 120[®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures chez les quatre volontaires (

Figure 9) montre, qu'en moyenne, 0,12 et 0,08 % de lambda-cyhalothrine étaient excrétés dans l'urine sous forme de CFMP et de 3-PBA, respectivement. Cela indique que ces métabolites sont excrétés en quantités 250 à 280 fois inférieures dans l'urine après administration cutanée, comparativement à la voie orale. Comme pour la voie orale, les données montrent également que l'excrétion urinaire est relativement variable d'un individu à l'autre.

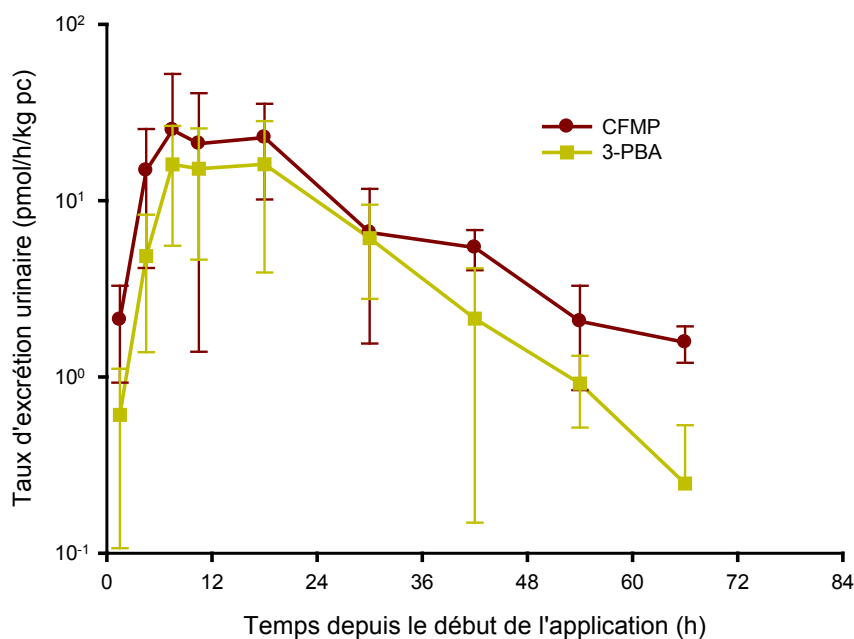


Figure 8. Profils temporels des taux d'excrétion urinaire de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observés chez les volontaires à la suite de l'application de Matador EC 120[®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures. Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

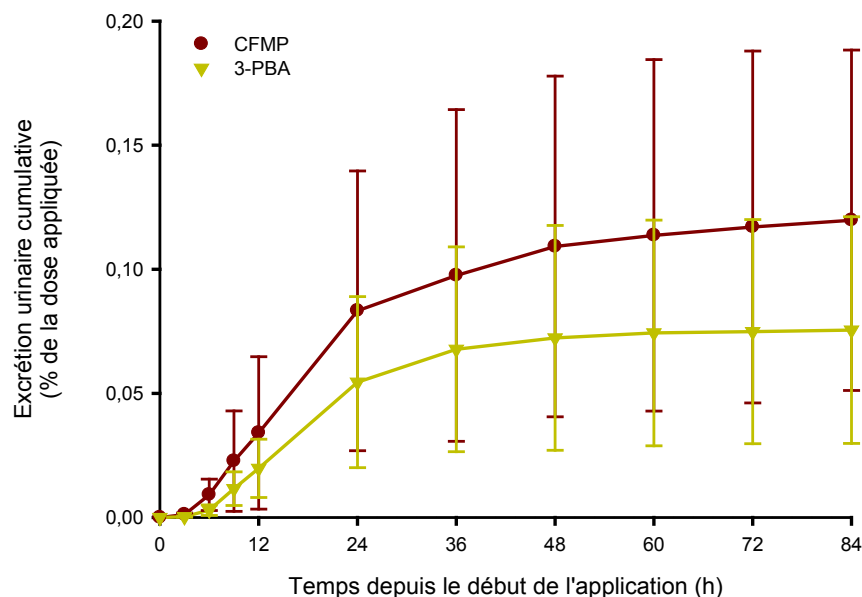


Figure 9. Excrétion urinaire cumulative de CFMP (●) et de 3-PBA (■) observée en fonction du temps chez les volontaires à la suite de l'application de Matador EC 120[®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures. Les symboles représentent les valeurs moyennes et les barres verticales sont les écarts-types.

Tableau 5. Paramètres toxicocinétiques de base (moyenne ± SD) déterminés à partir des profils plasmatiques et urinaires de CFMP et de 3-PBA chez les volontaires après application cutanée de Matador 120 EC[®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures

| Paramètre toxicocinétique (moyenne ± SD ^a ; n = 4) | | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| | CFMP | | 3-PBA | |
| | Plasma | Urine | Plasma | Urine |
| T _{max} (h) | 10,0 ^b | 13,5 ± 5,3 | 13,5 ± 7,0 ^b | 16,1 ± 3,8 |
| Demi-vie d'absorption apparente (h) | 3,0 ± 1,7 | 3,2 ± 2,3 | 7,3 ± 1,7 | 7,0 ± 1,4 |
| Demi-vie d'élimination apparente (h) | 11,2 ± 7,9 | 15,4 ± 12,6 | 7,6 ± 1,7 | 7,4 ± 1,2 |
| Fraction excrétée dans l'urine (% molaire de la dose) | | 0,12 ± 0,07 | | 0,08 ± 0,05 |

^a Étant donné que les concentrations étaient proches de la limite de détection, il n'a pas été possible d'établir les profils temporels des métabolites pour deux des volontaires.

^b Étant donné que les concentrations étaient proches de la limite de détection, ces valeurs sont des estimations. Les valeurs ont été obtenues à partir d'ajustements statistiques de l'équation générale suivante aux données expérimentales observées : $C(t) = Ae^{-k_{abs}.t} + Be^{-k_{elim}.t}$, où C(t) est la concentration plasmatique en fonction du temps (ou le taux d'excrétion urinaire).

Tableau 6. Autres paramètres toxicocinétiques calculés à partir des profils temporels de CFMP et de 3-PBA dans le plasma des volontaires suivant l'application cutanée de Madador 120 EC[®] (0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine) pendant 6 heures

| Paramètre toxicocinétique | | Moyenne ± SD (n = 4) | |
|---|--|----------------------|------------|
| | | CFMP | 3-PBA |
| AUC [(nmol x h /l)/kg pc] | | 0,25 ± 0,15 | 1,3 ± 0,67 |
| AUMC [(nmol x h ² /l)/ kg pc] | | 4,3 ± 1,9 | 28 ± 12 |
| MRT (h) | | 19 ± 3,9 | 22 ± 3,5 |
| CL (l/h) | Limite inférieure de l'estimé ^a | 2,8 ± 0,7 | 0,3 ± 0,1 |
| V _d (l) | Limite inférieure de l'estimé ^a | 55 ± 23 | 6,6 ± 0,9 |

^a 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 correspondait aux quantités totales excrétées dans l'urine.

5.2 Modélisation toxicocinétique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites

5.2.1 Détermination des paramètres du modèle et simulation des données chez les volontaires

Les données cinétiques obtenues chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine ont permis d'estimer les valeurs paramétriques du modèle. Le Tableau 7 présente les valeurs de la constante de transfert des métabolites du sang vers l'urine (k_{MU}), un paramètre clé qui influence la recherche de l'ensemble des valeurs des autres paramètres retenues dans le modèle. Le Tableau 8 présente les valeurs des paramètres établies à partir des données chez les volontaires exposés par voie orale et le Tableau 9 montre les valeurs spécifiques à la voie cutanée. Elles ont permis un très bon ajustement aux données expérimentales sur les profils sanguins et urinaires du CFMP et du 3-PBA recueillies au cours du présent projet chez les volontaires exposés par voie orale à la lambda-cyhalothrine (**Figure 10** et **Figure 11**). Ces valeurs paramétriques ont également permis un très bon ajustement aux profils de métabolites sanguins et urinaires observés chez les volontaires exposés par voie cutanée (**Figure 12** et **Figure 13**).

Tableau 7. 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 par voie orale à la lambda-cyhalothrine

| Constante k_{MU} (h^{-1}) | | | | |
|---------------------------------|-------------------------|------|--------------------------|------|
| | À partir du profil CFMP | | À partir du profil 3-PBA | |
| Profil | Min | Max | Min | Max |
| Volontaire 1 | 0,06 | 0,18 | 0,04 | 0,13 |
| Volontaire 2 | 0,18 | 0,54 | 0,07 | 0,20 |
| Volontaire 3 | 0,06 | 0,17 | 0,05 | 0,14 |
| Volontaire 4 | 0,08 | 0,25 | 0,06 | 0,19 |
| Volontaire 5 | 0,22 | 0,66 | 0,07 | 0,21 |
| Volontaire 6 | 0,22 | 0,67 | 0,05 | 0,14 |
| Volontaire 7 | 0,07 | 0,22 | 0,02 | 0,07 |
| Moyenne ^a | 0,15 | 0,45 | 0,05 | 0,16 |

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

Tableau 8. 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 lambda-cyhalothrine

| | | Lambda-cyhalothrine | | | | | | | | | | |
|----------------------|------------------------|---|--|--|--|--|--|---|--|--|--|---|
| | | CFMP | | | | | | | 3-PBA | | | |
| Profil | $f_{\text{abs_oral}}$ | k_{abs} (h^{-1}) | k_{BS} (h^{-1}) | k_{SB} (h^{-1}) | $k_{\text{BM_cfmp}}$ (h^{-1}) | $k_{\text{BM_NO_cfmp}}$ (h^{-1}) | $k_{\text{MU_cfmp}}$ (h^{-1}) | $k_{\text{MF_cfmp}}$ (h^{-1}) | $k_{\text{BM_3PBA}}$ (h^{-1}) | $k_{\text{BM_NO_3PBA}}$ (h^{-1}) | $k_{\text{MU_3PBA}}$ (h^{-1}) | $k_{\text{MF_3PBA}}$ (h^{-1}) |
| Volontaire 1 | 0,90 | 1,54 | 0,53 | 0,19 | 0,62 | 0,08 | 0,16 | 0,72 | 0,62 | 0,00 | 0,07 | 0,11 |
| Volontaire 2 | 0,80 | 0,51 | 21 | 0,23 | 13 | 1,18 | 0,31 | 0,73 | 13 | 8,15 | 0,08 | 0,06 |
| Volontaire 3 | 0,90 | 0,55 | 42 | 0,16 | 32 | 8,85 | 0,15 | 0,72 | 32 | 10 | 0,06 | 0,11 |
| Volontaire 4 | 0,85 | 0,35 | 42 | 0,10 | 42 | 0,48 | 0,25 | 0,59 | 35 | 6,03 | 0,08 | 0,04 |
| Volontaire 5 | 0,70 | 0,58 | 0,21 | 0,05 | 0,80 | 0,59 | 0,63 | 0,04 | 0,66 | 0,004 | 0,14 | 0,21 |
| Volontaire 6 | 0,75 | 0,32 | 0,09 | 0,04 | 0,73 | 0,50 | 0,33 | 0,27 | 0,71 | 0,47 | 0,07 | 0,04 |
| Volontaire 7 | 0,80 | 0,44 | 21 | 0,16 | 19 | 2,00 | 0,15 | 0,66 | 17 | 3,8 | 0,04 | 0,08 |
| Moyenne ^a | 0,85 | 0,35 | 0,55 | 0,11 | 0,86 | 0,09 | 0,30 | 0,79 | 0,86 | 0,01 | 0,09 | 0,16 |

^a Détermination des paramètres à partir du profil moyen des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine.

Tableau 9. Valeurs des constantes du modèle déterminées à partir des données expérimentales sur les profils urinaires des métabolites chez les volontaires exposés par voie cutanée à la lambda-cyhalothrine

| | | Lambda-cyhalothrine | | | | | | | |
|----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | | CFMP | | | | | 3-PBA | | |
| Profil | f_{abs_dermal} | $k_{DDin} (h^{-1})$ | $k_{DinB} (h^{-1})$ | $k_{DinMD_CFMP} (h^{-1})$ | $k_{DinM_NO_CFMP} (h^{-1})$ | $k_{MDM_cfmp} (h^{-1})$ | $k_{DinMD_3PBA} (h^{-1})$ | $k_{DinM_NO_3PBA} (h^{-1})$ | $k_{MDM_3PBA} (h^{-1})$ |
| Volontaire 2 | 0,006 | 0,001 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,02 | 0,21 | 0,05 |
| Volontaire 3 | 0,01 | 0,002 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,03 | 0,21 | 0,05 |
| Volontaire 5 | 0,012 | 0,002 | 0,05 | 0,02 | 0,21 | 0,05 | 0,03 | 0,21 | 0,05 |
| Volontaire 6 | 0,004 | 0,001 | 0,02 | 0,02 | 0,12 | 0,03 | 0,01 | 0,21 | 0,03 |
| Moyenne ^a | 0,006 | 0,001 | 0,03 | 0,05 | 0,04 | 0,05 | 0,03 | 0,10 | 0,05 |

^a Détermination des paramètres à partir du profil moyen des volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine.

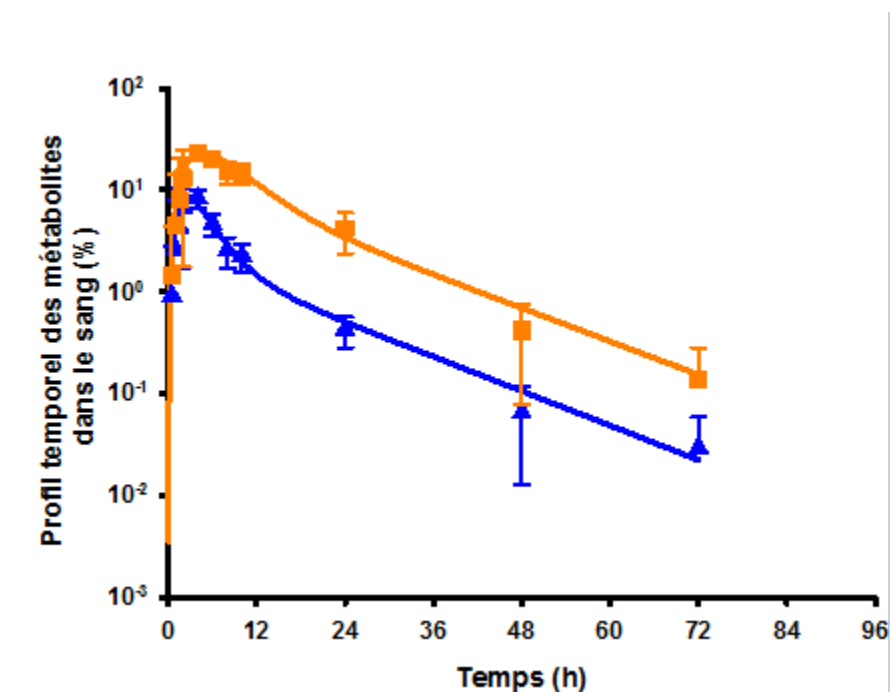


Figure 10. Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels du CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■; —) dans le sang des volontaires suivant l'administration orale de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine.

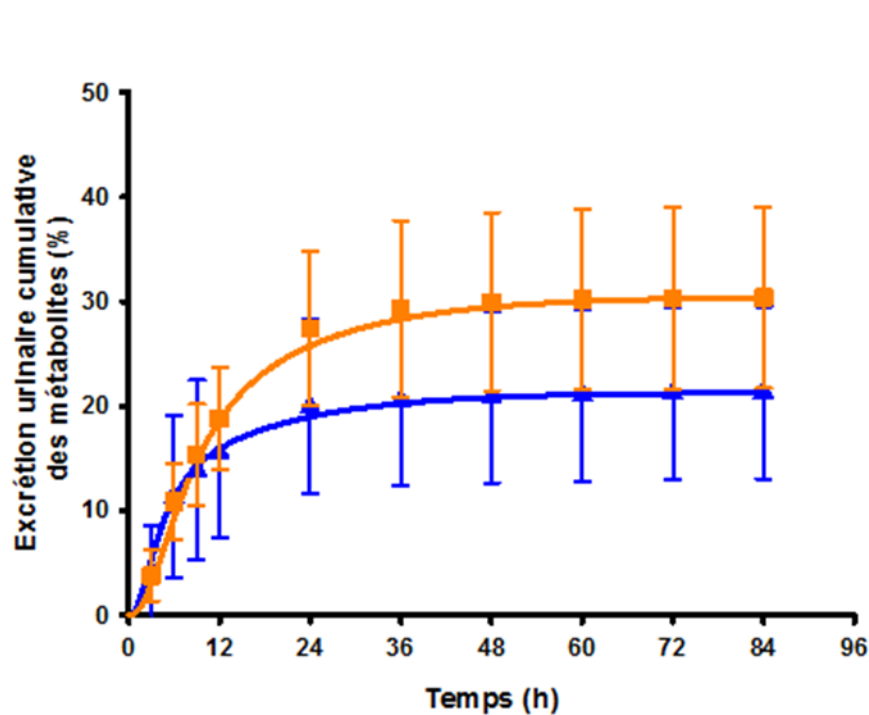


Figure 11. Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative du CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■; —) chez les volontaires suivant l'administration orale de 0,025 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine.

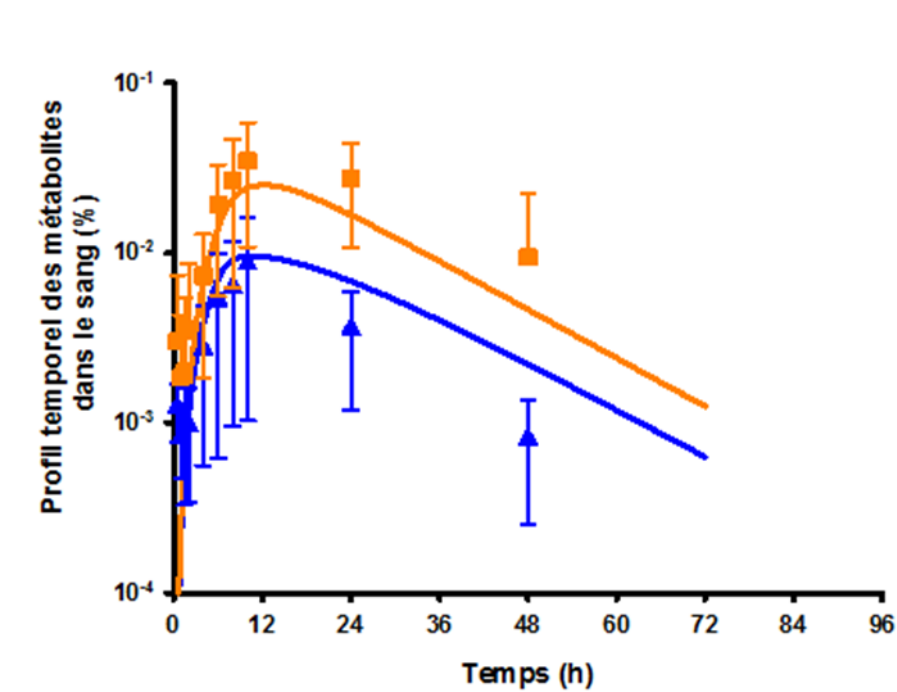


Figure 12. Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels du CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■; —) dans le sang des volontaires suivant l'application cutanée de 0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine pendant 6 heures.

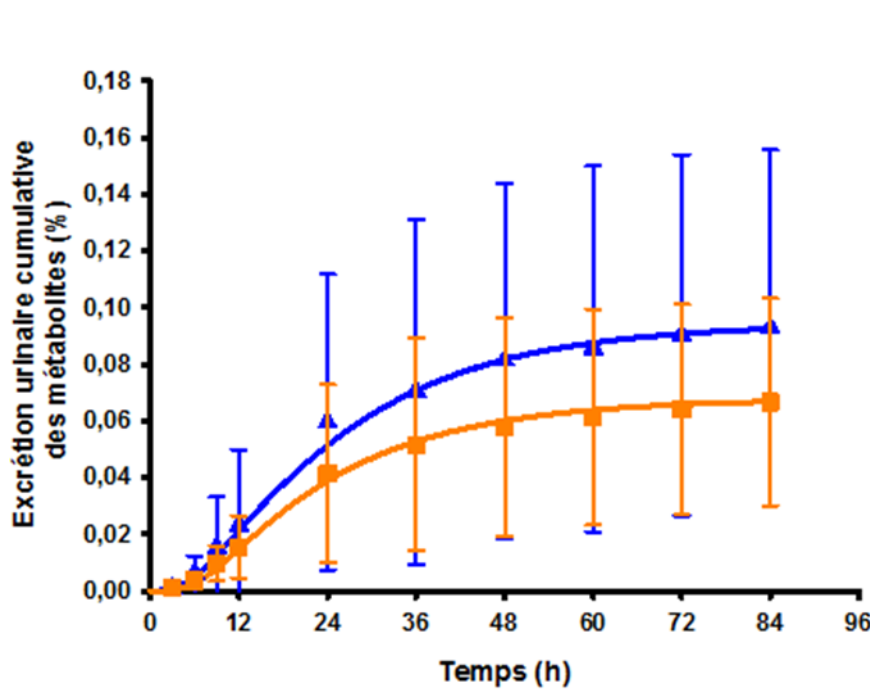


Figure 13. Comparaison des simulations (lignes) aux données expérimentales (symboles) sur les profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative du CFMP (▲; —) et du 3-PBA (■; —) chez les volontaires suivant l'application cutanée de 0,25 mg/kg pc de lambda-cyhalothrine pendant 6 heures.

5.2.2 Prédiction des profils temporels pour différents scénarios d'exposition réalistes chez les travailleurs

Les Figures 14 et 15 présentent la simulation d'un profil temporel du métabolite CFMP dans l'urine d'un travailleur (exprimé en taux d'excrétion à l'heure et en quantité totale sur des périodes de 12 heures consécutives, respectivement) en supposant une exposition quotidienne à la lambda-cyhalothrine pendant cinq jours consécutifs selon la séquence suivante : i) contact cutané de manière continue pendant 7 heures; ii) pause d'une heure où la zone contaminée est lavée, et donc pendant laquelle il n'y a plus de pénétration cutanée du produit; iii) ingestion en dose bolus pendant cette pause par « comportement main-bouche »; iv) contact cutané continu de 7 heures suivi d'un lavage complet de la zone contaminée. La dose d'exposition quotidienne correspond à $1 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ ($0,9975 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ par voie cutanée et $0,0025 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ par voie orale). Le profil est simulé pendant les cinq journées d'exposition ainsi que les deux jours qui suivent la fin de cette exposition (Tableau 10).

Tableau 10. Simulations de profils temporels du métabolite CFMP dans l'urine pour différents scénarios d'exposition typiques chez un travailleur

| Figures | Type de représentation | Expositions orales ^a | Expositions cutanées ^b | Dose d'exposition orale journalière (µmol/kg pc/jour) | Dose d'exposition cutanée journalière ^c (µmol/kg pc/jour) | Dose d'exposition journalière totale (µmol/kg pc/jour) |
|---------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|--|--|
| 14 | Taux d'excrétion urinaire | Oui | Oui | 0,0025 | 0,9975 | 1 |
| 15 | Collectes urinaires de 12 heures | Oui | Oui | 0,0025 | 0,9975 | 1 |
| 16 | Taux d'excrétion urinaire | Non | Oui | ----- | 0,9975 | 0,9975 |
| 17 | Taux d'excrétion urinaire | Oui | Non | 0,0025 | ----- | 0,0025 |

^a Exposition orale au temps 7,5 h suivant le début du quart de travail et répétée pendant cinq jours consécutifs, suivie de deux jours sans exposition.

^b Scénario d'exposition : i) contact cutané continu sur une période de 7 heures suivant le début du quart de travail; ii) pause d'une heure pour manger pendant laquelle la zone contaminée est lavée (et où il y a arrêt de la pénétration cutanée); iii) contact cutané continu aux temps 8 à 15 heures suivant le début du quart de travail; iv) lavage de la zone contaminée au temps 15 heures (arrêt de la pénétration cutanée). Ce scénario a été répété pendant cinq jours consécutifs suivi de deux jours sans exposition.

^c Dose répartie de façon égale sur toute la durée de l'exposition journalière.

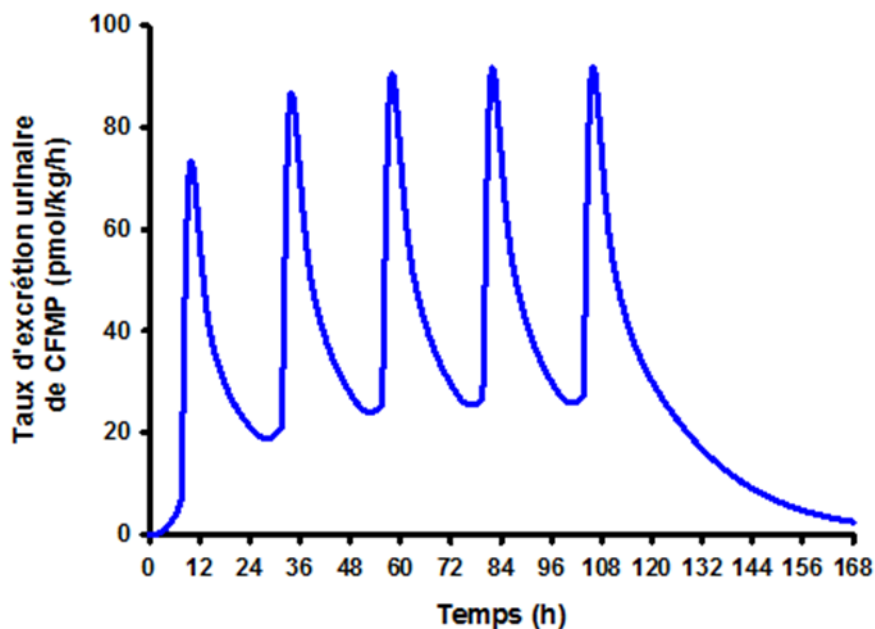


Figure 14. Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en taux d'excrétion à l'heure, à la suite d'un scénario d'exposition concomitante par voies cutanée et orale. Le scénario considère une exposition quotidienne à la lambda-cyhalothrine pendant cinq jours consécutifs suivie de deux jours sans exposition : i) contact cutané continu sur une période de 7 heures suivant le début du quart de travail; ii) pause d'une heure pour manger pendant laquelle la zone contaminée est lavée (et où il y a arrêt de la pénétration cutanée); iii) ingestion en dose bolus au temps 7,5 heures suivant le début du quart de travail; iv) contact cutané continu aux temps 8 h à 15 h; v) lavage de la zone contaminée au temps 15 heures (arrêt de la pénétration cutanée). La dose d'exposition quotidienne est de 1 $\mu\text{mol/kg pc/jour}$, avec 0,9975 $\mu\text{mol/kg pc/jour}$ par voie cutanée et 0,0025 $\mu\text{mol/kg pc/jour}$ par voie orale.

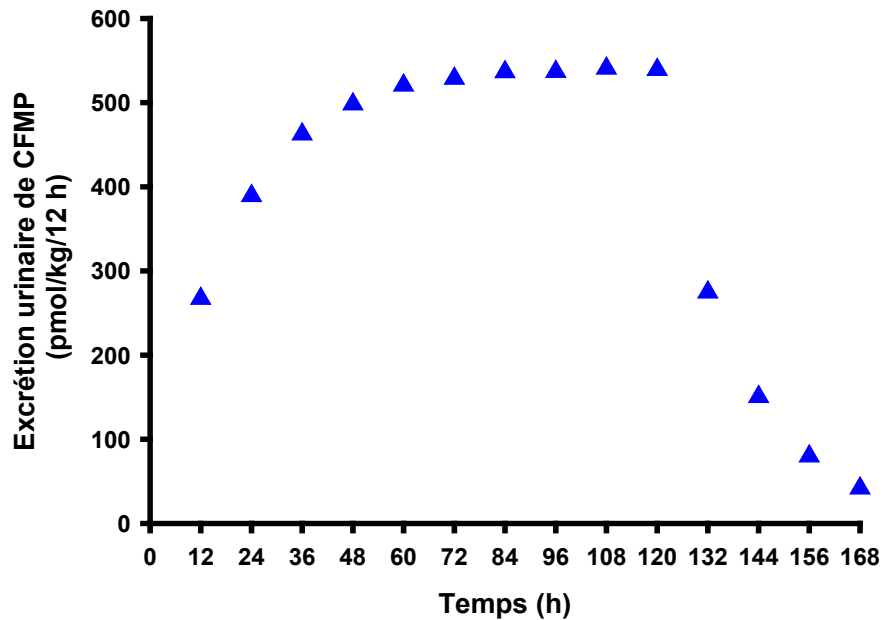


Figure 15. Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en quantités totales sur des périodes de 12 heures consécutives, à la suite d'un scénario d'exposition concomitante par voies cutanée et orale. Le scénario d'exposition est le même que dans la Figure 14.

Cette simulation d'exposition concomitante par voies cutanée et orale montre une augmentation dans les valeurs maximales et minimales au fil des jours d'exposition et donc une certaine accumulation au cours d'une semaine typique de travail. Cela indique qu'une certaine partie de la dose journalière n'a pas eu le temps d'être éliminée avant la dose suivante dans ce scénario d'exposition répétée. Un équilibre est par contre atteint après trois jours consécutifs d'exposition.

La **Figure 16** présente la simulation d'un profil temporel du métabolite CFMP dans l'urine d'un travailleur (exprimé en taux d'excrétion à l'heure) en supposant une exposition journalière à la lambda-cyhalothrine par voie cutanée seulement, pendant cinq jours consécutifs, selon la séquence suivante : i) contact cutané de manière continue pendant 7 heures; ii) pause d'une heure où la zone contaminée est lavée, et donc pendant laquelle il n'y a plus de pénétration cutanée du produit; iii) contact cutané continu de 7 heures suivi d'un lavage complet de la zone contaminée. La dose d'exposition cutanée quotidienne correspond à $0,9975 \mu\text{mol/kg pc/jour}$. Le profil est simulé pendant les cinq journées d'exposition ainsi que les deux jours qui suivent la fin de cette exposition (Tableau 10). Cette simulation d'exposition cutanée montre une augmentation des valeurs maximales et minimales au fil des jours d'exposition et donc une certaine accumulation au cours d'une semaine typique de travail. Cela indique qu'une certaine partie de la dose journalière n'a pas eu le temps d'être éliminée avant la dose suivante dans ce scénario d'exposition répétée. Un équilibre est par contre atteint après trois jours consécutifs d'exposition.

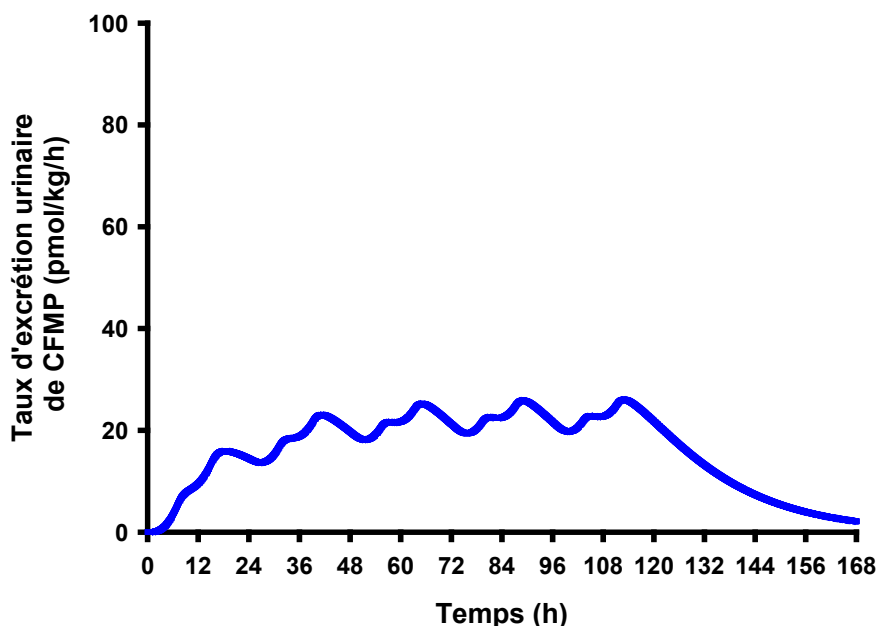


Figure 16. Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en taux d'excrétion à l'heure, à la suite d'un scénario d'exposition cutanée. Le scénario considère une exposition cutanée quotidienne à la lambda-cyhalothrine, à une dose de $0,9975 \mu\text{mol/kg pc/jour}$, pendant cinq jours consécutifs suivie de deux jours sans exposition : i) contact cutané continu sur une période de 7 heures suivant le début du quart de travail; ii) pause d'une heure pour manger pendant laquelle la zone contaminée est lavée (et où il y a arrêt de la pénétration cutanée); iii) contact cutané continu aux temps 8 à 15 heures suivant le début du quart de travail; iv) lavage de la zone contaminée au temps 15 heures (arrêt de la pénétration cutanée).

La **Figure 17** présente la simulation d'un profil temporel du métabolite CFMP dans l'urine d'un travailleur (exprimé en taux d'excrétion à l'heure) en supposant une exposition journalière à la lambda-cyhalothrine par voie orale, au temps 7,5 heures suivant le début du quart de travail, et répétée pendant cinq jours consécutifs, suivie de deux jours de congé. Ce scénario correspondant à une exposition par inadvertance par « comportement main-bouche » à l'heure du repas. La dose d'exposition orale quotidienne correspond à $0,0025 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ (Tableau 10). Cette simulation d'exposition orale montre qu'il y a peu de variations journalières dans les valeurs maximales et minimales et donc peu d'accumulation au cours d'une semaine typique de travail. Cela indique que la majorité de la dose journalière est éliminée avant la dose suivante dans ce scénario d'exposition répétée. Par ailleurs, la comparaison des taux d'excrétion journaliers selon les trois scénarios d'exposition simulés, soit une exposition concomitante par voies cutanée et orale, une exposition cutanée seulement et une exposition orale seulement (**Figure 15**, **Figure 16** et **Figure 17**, respectivement), montre que la voie cutanée contribue de façon limitée à la dose journalière absorbée.

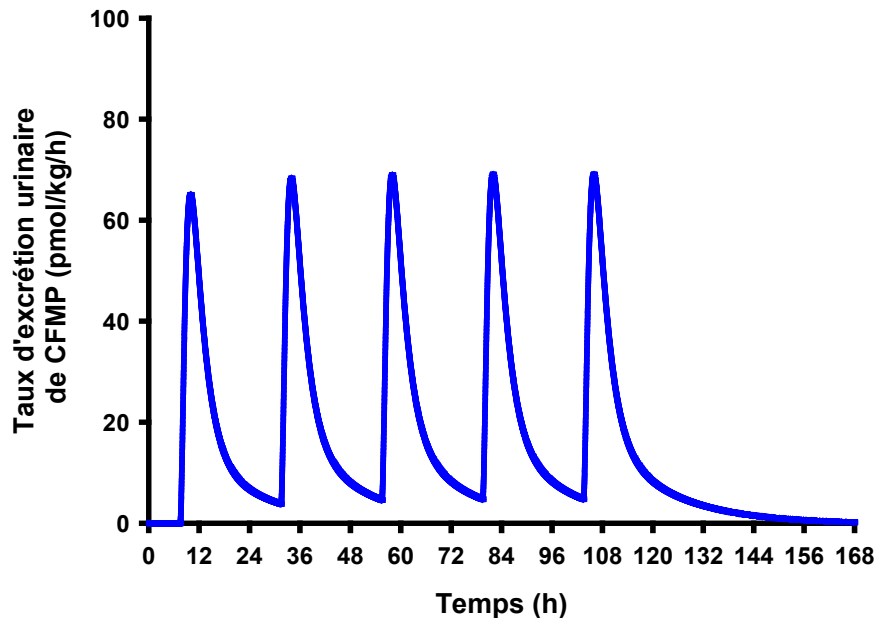


Figure 17. Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur fictif, exprimé en taux d'excrétion à l'heure, à la suite d'un scénario d'exposition orale. Le scénario considère une exposition orale quotidienne à la lambda-cyhalothrine, à une dose de $0,0025 \mu\text{mol/kg pc/jour}$, au temps 7,5 h suivant le début du quart de travail et répétée pendant cinq jours consécutifs, suivi de deux jours sans exposition.

5.2.3 Proposition d'une valeur de référence biologique pour le CFMP urinaire

Des valeurs de référence biologique (VRB) du CFMP urinaire pour des expositions aiguë et chronique ont été proposées en utilisant, dans le modèle, l'ensemble des valeurs paramétriques générant la valeur la plus protectrice, soit l'ensemble correspondant au volontaire 6 (Tableau 8 et Tableau 9). La VRB du CFMP dérivée pour une collecte urinaire de 24 heures était donc de 198,9 pmol/kg pc/jour ou 0,2 nmol/kg pc/jour, ce qui correspond à 0,9 µmol/mol de créatinine pour un scénario d'exposition aiguë. La VRB pour un scénario d'exposition chronique est de 0,08 nmol/kg pc/jour ou 0,3 µmol/mol de créatinine.

6. DISCUSSION

6.1 Profils temporels de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine chez des volontaires exposés de façon contrôlée

L'étude contrôlée chez des volontaires exposés par voies orale et cutanée a permis un avancement des connaissances sur la toxicocinétique des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine. Ces résultats favorisent une meilleure compréhension du comportement de ces biomarqueurs d'exposition, pour une meilleure interprétation des données de surveillance biologique chez les individus exposés, tels que les travailleurs appliquant ce pesticide ou travaillant dans des zones préalablement traitées avec celui-ci. Les profils temporels des biomarqueurs d'exposition, le CFMP et le 3-PBA, établis dans le plasma et l'urine des volontaires, ont montré que la lambda-cyhalothrine était rapidement absorbée dans la circulation systémique, mais également rapidement éliminée du corps à la suite de l'administration d'une faible dose unique (demi-vies d'absorption et d'élimination apparentes de quelques heures), que ce soit par voie orale ou par voie cutanée.

Par ailleurs, le comportement cinétique des deux biomarqueurs d'exposition évalués était similaire après administration orale. Toutefois, pour la voie cutanée, des différences ont été observées dans les constantes d'absorption et d'élimination apparentes (environ un facteur 1,5-2,5) ainsi que dans le volume de distribution apparent calculés à partir des profils plasmatiques de CFMP et de 3-PBA.

Néanmoins, l'absorption et l'élimination demeuraient rapides après application cutanée. Les pics de la concentration plasmatique et du taux d'excrétion urinaire ont été atteints environ 10 à 16 heures après le début de l'application cutanée (d'une période de 6 heures), ce qui représente 4 à 10 heures après le lavage de la zone traitée, alors qu'il a été observé 3 à 6 heures après ingestion. Par ailleurs, la quasi-totalité de la dose a été éliminée 84 heures après le début de l'application cutanée, comparativement à 24 à 36 heures après ingestion. Pour le suivi biologique de l'exposition des travailleurs, ces données indiquent que le temps pour atteindre le pic plasmatique ou celui d'excrétion urinaire devrait être rapproché suivant la fin d'un épisode d'exposition par ces deux voies. Par contre, le pourcentage de la dose de lambda-cyhalothrine retrouvé dans l'urine sous forme de biomarqueurs d'exposition après administration cutanée (environ 0,1 %) était largement plus faible que celui observé après ingestion (20-30 %), ce qui indique que l'absorption cutanée est limitée. Les doses d'exposition cutanée doivent donc être très élevées pour contribuer de façon significative aux doses absorbées par voies multiples (combinaison des voies orale, cutanée et respiratoire).

Les données cinétiques obtenues chez les volontaires exposés à la lambda-cyhalothrine ont également été comparées aux seules données cinétiques animales disponibles pour ce pesticide, soit celles de Anadon *et al.* (2006). Ces auteurs ont déterminé les profils plasmatiques et tissulaires du composé parent, soit la lambda-cyhalothrine inchangée, après une injection intraveineuse et une administration orale par gavage chez le rat (3 et 20 mg/kg pc, respectivement). Ces auteurs ont rapporté une biodisponibilité (moyenne \pm écart type) de la lambda-cyhalothrine après administration orale de 67 ± 9 %. Les pics plasmatiques ont été atteints en même temps que ceux observés chez les volontaires (moyenne \pm écart type à $2,7 \pm 0,4$ heures). La demi-vie d'élimination moyenne calculée à partir du profil plasmatique après

injection intraveineuse était de $7,5 \pm 0,99$ heures, ce qui est proche des valeurs estimées chez les volontaires. Il est à noter que les doses administrées étaient très élevées dans cette étude animale.

Lorsqu'on compare les données cinétiques des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine observées (CFMP et 3-PBA) à celles obtenues précédemment dans le laboratoire chez des volontaires exposés à la perméthrine et à la cyperméthrine par voie orale (Ratelle *et al.*, 2015a, 2015b), des similitudes sont apparentes. Après administration orale chez des volontaires, les cinétiques plasmatique et urinaire des biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine, soit le *trans*- et *cis*-DCCA ainsi que le 3-PBA, ont montré des demi-vies d'absorption apparente de ≈ 3 -4 heures et d'élimination apparente de 4,5-9 heures, ce qui est semblable aux valeurs respectives de 2-3 heures et 4-6 heures obtenues après ingestion de la lambda-cyhalothrine. De plus, le volume de distribution calculé à partir des profils cinétiques du CFMP et du 3-PBA chez les volontaires exposés par voie orale à la lambda-cyhalothrine était également similaire à celui calculé à partir des profils du *trans*- et *cis*-DCCA ainsi que du 3-PBA après ingestion de perméthrine et cyperméthrine, suggérant que tous ces métabolites restent en grande partie dans la circulation une fois formés. Par ailleurs, le pourcentage de la dose administrée de lambda-cyhalothrine, retrouvé au total sous forme de CFMP et de 3-PBA dans l'urine (21 et 30 %, respectivement), était similaire à celui observé pour le DCCA (la somme des formes *trans*- et *cis*-DCCA) et le 3-PBA (36 et 27 %, respectivement) après ingestion de cyperméthrine chez les volontaires (Ratelle *et al.*, 2015a). Les valeurs correspondantes pour le DCCA après ingestion de perméthrine étaient aussi de 36 % (Ratelle *et al.*, 2015b), alors que l'excrétion urinaire de 3-PBA était légèrement plus élevée, représentant 47 % de la dose administrée. Comme la lambda-cyhalothrine, la cyperméthrine est un pyréthrianoïde de type II avec un groupement cyano en position alpha de la structure cyclopropane carboxylate, alors que la perméthrine est un pyréthrianoïde de type I sans groupement cyano. Il reste à vérifier si les divergences obtenues sont dues à des différences cinétiques ou simplement à la variabilité entre les participants dans cet échantillon de petite taille. Globalement, ces données cinétiques similaires suggèrent que tant le 3-PBA que les métabolites plus spécifiques de la lambda-cyhalothrine, de la perméthrine et de la cyperméthrine (CFMP, *trans*- et *cis*-DCCA) seraient appropriés pour évaluer l'exposition globale aux pyréthrianoïdes.

6.2 Modélisation de la cinétique chez les volontaires et prédiction chez les travailleurs

La modélisation toxicocinétique effectuée à partir des données recueillies chez des volontaires exposés a confirmé que la cinétique des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine était similaire à celle des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine. Pour l'absorption par voie orale, le modèle conceptuel simulant le devenir de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites servant de biomarqueurs d'exposition (**Figure 3**) s'est donc avéré semblable à celui de la perméthrine et de la cyperméthrine, bien que les métabolites spécifiques soient différents. Toutefois, pour simuler l'absorption cutanée, le modèle a dû être modifié pour inclure trois compartiments cutanés, représentant : i) la lambda-cyhalothrine à la surface de la peau; ii) la lambda-cyhalothrine à l'intérieur des structures de la peau; iii) les métabolites CFMP et 3-PBA dans la structure de la peau. Ce modèle suppose qu'une partie de la lambda-cyhalothrine atteint la circulation systémique sous forme inchangée alors qu'une autre partie est sous forme métabolisée. Bien qu'il n'y ait pas de données *in vitro* ou *ex vivo*

montrant spécifiquement un métabolisme de la lambda-cyhalothrine au niveau de la peau, plusieurs auteurs ont montré que les pyréthrinoïdes étaient métabolisés sous l'action des carboxylestérases (Crow *et al.*, 2007; Nishi *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2006). D'autres auteurs ont par ailleurs montré la présence de carboxylestérases dans les structures internes de la peau (Fu, Sadgrove, Marson et Jay, 2016; Yang, Wang, Chen, Deng et Yan, 2009). Cette présence de carboxylestérases dans la peau peut modifier la cinétique de cette substance lorsqu'absorbée par voie cutanée, comparativement à l'ingestion. Il était impossible de modéliser la cinétique des métabolites sans ajouter de compartiment cutané et sans considérer un métabolisme au niveau de la peau.

Les conclusions en termes de comportement cinétique des métabolites d'intérêt pour le suivi biologique de l'exposition à la lambda-cyhalothrine chez les travailleurs sont en accord avec celles tirées de la modélisation de la cinétique des biomarqueurs d'exposition à la perméthrine et à la cyperméthrine (Bouchard *et al.*, 2016). La modélisation a 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. Les vitesses d'absorption par voie orale, de distribution, de métabolisme et d'élimination de la lambda-cyhalothrine sont du même ordre de grandeur que celles de la perméthrine et de la cyperméthrine. Cette modélisation a confirmé que la vitesse d'absorption par voie orale est plus rapide que la vitesse d'élimination. Pour l'absorption de la lambda-cyhalothrine par voie cutanée, la modélisation montre une très faible constante d'absorption à partir de la surface de la peau. Cette faible constante permet d'expliquer la faible fraction absorbée par la peau. Cette fraction est du même ordre de grandeur de celle de la perméthrine et de la cyperméthrine ainsi que des autres molécules telles que le malathion, le parathion et le chlorpyrifos, et le carbaryl (Bouchard *et al.*, 2008; Bouchard *et al.*, 2005; Bouchard *et al.*, 2006; Bouchard *et al.*, 2003; Gosselin *et al.*, 2004). Néanmoins, la modélisation des données spécifiques à l'absorption de la lambda-cyhalothrine par voie cutanée, effectuée dans le présent projet, suggère une rétention du produit mère et des métabolites au niveau de la peau. L'étude a aussi montré une différence dans les ratios urinaires des deux métabolites (CFMP et 3-PBA) entre une exposition orale et cutanée, qui pourrait s'expliquer par des différences dans le métabolisme selon la modélisation effectuée.

En effet, l'analyse des profils urinaires et sanguins de métabolites chez les volontaires et la modélisation de ces données montrent que la lambda-cyhalothrine est absorbée et éliminée quelque peu moins rapidement lors d'une exposition par voie cutanée comparativement à la voie orale. Ceci se reflète dans les paramètres retrouvés lors de la modélisation. Lors d'un suivi temporel des quantités de métabolites retrouvées dans les collectes urinaires sériées (quantités à l'heure), il serait donc possible de différencier si un pic d'excrétion est principalement associé à une exposition par voie orale ou cutanée. Néanmoins, les quantités de CFMP et de 3-PBA obtenues dans le sang et l'urine des volontaires à la suite d'une exposition par voie cutanée sont proches de la limite de détection, ce qui peut créer une incertitude sur les résultats.

Par ailleurs, ces résultats montrent que les niveaux urinaires des métabolites de la lambda-cyhalothrine sont très faibles à la suite d'une exposition cutanée comparativement à ceux observés après ingestion. Ceci a donc un impact majeur dans l'interprétation de données de biosurveillance chez les travailleurs exposés à la lambda-cyhalothrine par cette première voie. À cet effet, le modèle a été utilisé pour reproduire un scénario d'exposition réaliste d'un travailleur agricole, exposé par voie cutanée de façon continue mais également de façon

combinée par voie orale sous forme d'une dose bolus à l'heure du repas, reflétant une exposition professionnelle par inadvertance par « comportement main-bouche » (**Figure 15**). Dans cet exemple, il est possible de constater que les profils temporels des métabolites dans l'urine d'un travailleur, exprimés en taux d'excrétion à l'heure, sont grandement influencés par l'exposition par voie orale. En effet, malgré une exposition journalière par ingestion très faible par rapport à l'exposition journalière par voie cutanée (environ 400 fois plus faible), les pics d'excrétion urinaire associés à une exposition orale sont 2,7 fois plus élevés que ceux associés à une exposition par la peau.

De plus, les différences dans le ratio des métabolites CFMP et 3-PBA observées dans l'urine et confirmées par modélisation suggèrent *a priori* que la mesure de ces ratios pourrait être utilisée pour évaluer la voie d'exposition principale chez les travailleurs exposés, et ainsi différencier la contribution de la voie orale par rapport à la voie cutanée. Néanmoins, le 3-PBA est également un métabolite d'autres pyréthriinoïdes, de sorte que l'utilisation seule de ce ratio pourrait mener à une fausse interprétation. Le CFMP est aussi un métabolite de la bifenthrine, mais ce dernier pyréthriinoïde n'est pas utilisé en culture maraîchère au Québec. L'utilisation de la mesure du métabolite spécifique CFMP demeure ainsi plus prudente pour évaluer l'exposition à la lambda-cyhalothrine seule.

Sur la base de cette considération notamment, le modèle a été utilisé pour dériver des valeurs de référence biologiques (VRB), exprimées en termes de quantité journalière de CFMP, à ne pas dépasser après un épisode d'exposition aiguë à la lambda-cyhalothrine ou d'exposition répétée à long terme. Ces VRB ont été déterminées en simulant une dose absorbée, dont la valeur correspond à la quantité absorbée de la dose de référence par ingestion (RfD) aiguë de 0,0025 mg/kg pc/jour ou chronique de 0,001 mg/kg pc/jour établie par le US EPA. Le scénario d'exposition journalière utilisé pour établir ces VRB se veut plausible tout en permettant de dériver des valeurs protectrices. Le scénario retenu est donc celui simulant la plus petite valeur de quantité totale de CFMP excrétée sur 24 heures, soit une exposition journalière continue par voie cutanée pendant une période de 15 heures. En période estivale, un travailleur peut effectuer des quarts de travail allant jusqu'à 15 heures. Puisque la cinétique par voie cutanée est plus lente que celle par voie orale ou par voie respiratoire, la quantité excrétée sur 24 heures sera inférieure, conduisant ainsi à une valeur de VRB plus faible. Par ailleurs, l'ensemble de valeurs paramétriques utilisé dans le modèle pour dériver la VRB était celui générant la plus petite valeur de VRB (soit celui du volontaire 6). La fraction d'absorption lui étant associée est de 0,75 ; la VRB de 0,2 nmol/kg pc/jour de CFMP urinaire pour une exposition aiguë ou de 0,08 nmol/kg pc/jour pour une exposition chronique se veut ainsi le reflet d'une dose journalière absorbée équivalente à 0,75 fois la valeur de la RfD aiguë ou chronique, soit de 0,0025 ou 0,001 mg/kg pc/jour. La dose d'exposition par voie cutanée correspondant à cette dose absorbée est donc 0,36 ou 0,14 mg/kg pc/jour.

Chez les volontaires exposés au Matador® de façon aiguë par voie cutanée, la dose appliquée sur la peau était de 0,25 mg/kg pc/jour, soit 1,45 fois plus faible que la dose critique d'exposition cutanée utilisée pour dériver la VRB aiguë. Rappelons que la RfD est établie afin de prévenir des effets systémiques sur la santé et non les effets locaux. Or, certains volontaires se sont plaints de picotements sur la peau au cours de l'exposition, bien que ces symptômes aient disparu quelques heures après le nettoyage de la zone traitée. La VRB est donc protectrice seulement pour les effets systémiques, mais ne garantit pas l'absence d'effets locaux cutanés réversibles, comme ceux décrits chez certains volontaires. Toutefois, les volontaires étaient

exposés au Matador® et non au produit pur et à la formulation non diluée. Par ailleurs, il s'avère peu probable qu'un travailleur exposé à une dose cutanée plus élevée que celle utilisée chez les volontaires puisse tolérer ce picotement tout au long de sa journée de travail, sans se laver.

7. CONCLUSION

Cette recherche a permis de combler le manque de connaissances sur la toxicocinétique de biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine chez l'humain, afin de favoriser une meilleure interprétation des données de biosurveillance et une meilleure évaluation des risques associés à une exposition des travailleurs à ce pesticide. Elle a également permis de développer un modèle toxicocinétique pour établir les déterminants essentiels du comportement biologique de la lambda-cyhalothrine et de ses métabolites, et pouvant servir à reconstituer les doses absorbées à partir de mesures de biomarqueurs, pour différentes voies et scénarios temporels d'exposition.

Les profils temporels des biomarqueurs d'exposition, le CFMP et le 3-PBA, obtenus dans le plasma et l'urine des volontaires, et la modélisation toxicocinétique subséquente ont montré que la lambda-cyhalothrine était rapidement absorbée dans l'organisme, mais également rapidement éliminée du corps à la suite d'une exposition par voies orale et cutanée. Ces biomarqueurs sont donc le reflet d'une exposition récente.

Par ailleurs, il semble y avoir un certain métabolisme de la lambda-cyhalothrine par la peau et une différence dans le métabolisme de la lambda-cyhalothrine en CFMP comparativement au 3-PBA à l'intérieur de la peau. Il semble aussi y avoir une certaine rétention du produit mère et des métabolites par la peau. En conséquence, la lambda-cyhalothrine est absorbée et éliminée moins rapidement lors d'une exposition par voie cutanée que par la voie orale. Il reste à vérifier si certaines des différences obtenues entre les voies orale et cutanée sont dues à des différences cinétiques ou simplement à la variabilité biologique. Une des limites du projet était le faible nombre d'individus pour établir la cinétique des biomarqueurs chez l'humain, pour des raisons de faisabilité.

Néanmoins, malgré ces différences, l'absorption par la peau est limitée (faible constante d'absorption et donc faible fraction absorbée), selon les données obtenues. Les doses d'exposition cutanée doivent donc être très élevées pour contribuer de façon significative aux doses absorbées par voies multiples (combinaison des voies orale, cutanée et respiratoire).

De plus, les données chez les volontaires ainsi que la modélisation toxicocinétique ont montré que la cinétique des biomarqueurs d'exposition à la lambda-cyhalothrine était similaire à celle des métabolites de la perméthrine et de la cyperméthrine. Ces données cinétiques similaires suggèrent que tant le 3-PBA, commun à plusieurs pyréthrinoïdes, que les métabolites plus spécifiques de la lambda-cyhalothrine, de la perméthrine et de la cyperméthrine (CFMP, *trans*- et *cis*-DCCA) seraient appropriés pour évaluer l'exposition globale aux pyréthrinoïdes.

Ces nouvelles connaissances de la toxicocinétique ainsi que la modélisation effectuée dans ce projet peuvent directement servir à interpréter des données de surveillance biologique de l'exposition chez des travailleurs exposés à la lambda-cyhalothrine ou à d'autres pyréthrinoïdes. Le projet a également permis de dériver une valeur de référence biologique pouvant être utilisée en surveillance biologique comme niveau repère pour évaluer les risques associés à l'exposition à la lambda-cyhalothrine chez les travailleurs. Lors d'un suivi biologique, une collecte urinaire de 24 heures (période allant du début d'un quart de travail au début du quart de travail suivant) est préférable, car elle pourra être facilement comparée à la VRB proposée. Un

dépassement de cette valeur serait un indicateur que les pratiques et l'hygiène de travail doivent être modifiées pour réduire les risques d'effets néfastes sur la santé.

BIBLIOGRAPHIE

- Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. (2004). *Proposed Regulatory Decision Document PRDD2004-02. Lambda-Cyhalothrin* : Santé Canada. Tiré de http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/sc-hc/H113-24-2010-43-eng.pdf
- Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. (2017). *Proposed Reevaluation Decision PRVD2017-03. Lambda-Cyhalothrin* : Santé Canada. Tiré de http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/sc-hc/H113-24-2010-43-eng.pdf
- Anadon, A., Martinez, M., Martinez, M. A., Diaz, M. J. et Martinez-Larranaga, M. R. (2006). Toxicokinetics of lambda-cyhalothrin in rats. *Toxicology Letters*, 165(1), 47-56. doi: 10.1016/j.toxlet.2006.01.014
- Ansari, R. W., Shukla, R. K., Yadav, R. S., Seth, K., Pant, A. B., Singh, D., . . . Khanna, V. K. (2012). Involvement of dopaminergic and serotonergic systems in the neurobehavioral toxicity of lambda-cyhalothrin in developing rats. *Toxicology Letters*, 211(1), 1-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.02.012
- Aouey, B., Derbali, M., Chtourou, Y., Bouchard, M., Khabir, A. et Fetoui, H. (2017). Pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin and its metabolites induce liver injury through the activation of oxidative stress and proinflammatory gene expression in rats following acute and subchronic exposure. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(6), 5841-5856.
- Bouchard, M., Carrier, G. et Brunet, R. C. (2008). Assessment of absorbed doses of carbaryl and associated health risks in a group of horticultural greenhouse workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 81(3), 355-370. doi: 10.1007/s00420-007-0220-1
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R. C., Bonvalot, Y. et Gosselin, N. H. (2005). Determination of biological reference values for chlorpyrifos metabolites in human urine using a toxicokinetic approach. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2(3), 155-168. doi: 10.1080/15459620590922407
- Bouchard, M., Carrier, G., Brunet, R. C., Dumas, P. et Noisel, N. (2006). Biological monitoring of exposure to organophosphorus insecticides in a group of horticultural greenhouse workers. *Annals of Occupational Hygiene*, 50(5), 505-515. doi: 10.1093/annhyg/mel005
- Bouchard, M., Gosselin, N. H., Brunet, R. C., Samuel, O., Dumoulin, M.-J. et Carrier, G. (2003). A toxicokinetic model of malathion and its metabolites as a tool to assess human exposure and risk through measurements of urinary biomarkers. *Toxicological Sciences*, 73(1), 182-194. doi: 10.1093/toxsci/kfg061
- Bouchard, M., Ratelle, M. et Côté, J. (2016). Développement et application d'une approche pour l'évaluation de l'exposition des travailleurs agricoles aux pyréthrinoïdes. *Rapport de recherche IRSST 2010-0009 soumis à l'Institut de recherche en santé et sécurité du travail du Québec*. 100.
- Brzak, K. (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 œ Part B* (Report No 981176). Toxicology & Environmental Research and Consulting, Dow Chemical Company.
- Canadian Health Measures Survey. (2013). Second report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada : Health Canada's.

- Chester, G., Sabapathy, N. et Woollen, B. (1992). Exposure and health assessment during application of lambda-cyhalothrin for malaria vector control in Pakistan. *Bulletin of the World Health Organization*, 70(5), 615.
- Choi, J.-S. et 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. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 211(3), 233-244. doi: 10.1016/j.taap.2005.06.022
- Choi, J., Rose, R. L. et Hodgson, E. (2002). In vitro human metabolism of permethrin: the role of human alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 74(3), 117-128. doi: 10.1016/S0048-3575(02)00154-2
- Clark, J. M. et Symington, S. B. (2007). Pyrethroid action on calcium channels: neurotoxicological implications. *Invertebrate Neuroscience*, 7(1), 3-16.
- Côté, J., Bonvalot, Y., Carrier, G., Lapointe, C., Fuhr, U., Tomalik-Scharte, D., . . . 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. doi: 10.1371/journal.pone.0088517
- Côté, J. et Bouchard, M. (2018). Dose reconstruction in workers exposed to permethrin and cypermethrin and determination of biological reference values using a toxicokinetic model. *Journal of Exposure Sciences and Environmental Epidemiology*, (sous presse).
- Couture, C., Fortin, M.-C., Carrier, G., Dumas, P., Tremblay, C. et Bouchard, M. (2009). Assessment of exposure to pyrethroids and pyrethrins in a rural population of the Monteregie Area, Quebec, Canada. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 6(6), 341-352. doi: 10.1080/15459620902850907
- 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. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221, 1-12. doi: 10.1016/j.taap.2007.03.002
- European Food Safety Authority. (2006). *Guidance for the setting and application of acceptable operator exposure levels (AOELs)*. Bruxelles: European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General
- European Food Safety Authority. (2014). Conclusion on pesticide peer review. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance lambda-cyhalothrin. *EFSA Journal*, 12(5), 1-170.
- Ferland, S., Côté, J., Ratelle, M., Thuot, T. et Bouchard, M. (2015). Detailed time profiles of biomarkers of exposure in workers exposed to permethrin in a corn production farm in Quebec, Canada. *Annals of Occupational Hygiene*, 10. doi: 10.1093/annhyg/mev059
- Fetoui, H. et Gdoura, R. (2012). Synthetic pyrethroid increases lipid and protein oxidation and induces glutathione depletion in the cerebellum of adult rats: ameliorative effect of vitamin C. *Human & Experimental Toxicology*, 31(11), 1151-1160. doi: 10.1177/0960327112444478
- Field, L. M., Davies, T. E., O'Reilly, A. O., Williamson, M. S. et Wallace, B. A. (2017). Voltage-gated sodium channels as targets for pyrethroid insecticides. *European Biophysics Journal*, 46(7), 675-679. doi: 10.1007/s00249-016-1195-1
- Food and Agriculture Organization. (2003). FAO evaluation report. Lambda-cyhalothrin. Tiré de http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation08/Lambda-cyhalothrin.pdf
- Fortin, M.-C., Bouchard, M., Carrier, G. et Dumas, P. (2008). Biological monitoring of exposure to pyrethrins and pyrethroids in a metropolitan population of the Province of Quebec, Canada. *Environmental Research*, 107(3), 343-350. doi: 10.1016/j.envres.2008.03.002

- Fu, J., Sadgrove, M., Marson, L. et Jay, M. (2016). Biotransformation capacity of carboxylesterase in skin and keratinocytes for the penta-ethyl ester prodrug of DTPA. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, 44(8), 1313-1318. doi: 10.1124/dmd.116.069377
- Gorse, I. et Balg, C. (2013). Bilan des ventes de pesticides au Québec pour l'année 2010 : Québec, ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs.
- Gosselin, N. H., Bouchard, M., Brunet, R. C., Dumoulin, M.-J. et Carrier, G. (2004). Toxicokinetic modeling of parathion and its metabolites in humans for the determination of biological reference values. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 15(1), 33-52. doi: 10.1080/15376520490446392
- Gueguen, Y., Mouzat, K., Ferrari, L., Tissandie, E., Lobaccaro, J., Batt, A., . . . Gourmelon, P. (2006). *Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance*. Communication présentée à Annales de biologie clinique (vol. 64, p. 535-548).
- He, F., Wang, S., Liu, L., Chen, S., Zhang, Z. et Sun, J. (1989). Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Archives of Toxicology*, 63(1), 54-58. doi: 10.1007/BF00334635
- International Programme on Chemical Safety. (1990). Cyhalothrin. Environmental Health Criteria 99. Geneva: World Health Organization.
- Kaneko, H. et Miyamoto, J. (2001). Pyrethroid chemistry and metabolism. *Handbook of Pesticide Toxicology*, 2 1263-1288. doi: 10.1016/B978-0-12-374367-1.00076-8
- Khemiri, R., Côté, J., Fetoui, H. et Bouchard, M. (2017). Documenting the kinetic time course of lambda-cyhalothrin metabolites in orally exposed volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Toxicology letters*, 276, 115-121. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.05.022
- Khemiri, R., Côté, J., Fetoui, H. et Bouchard, M. (2018). Kinetic time courses of lambda-cyhalothrin metabolites after dermal application of Matador EC 120 in volunteers. *Toxicology letters*, 296, 132-138. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.08.008
- Krieger, R. I. et Thongsinthusak, T. (1993). Captan metabolism in humans yields two biomarkers, tetrahydrophthalimide (THPI) and thiazolidine-2-thione-4-carboxylic acid (TTCA) in urine. *Drug and Chemical Toxicology*, 16(2), 207-225. doi: 10.3109/01480549309031997
- Leng, G., Leng, A., Kühn, K.-H., Lewalter, J. et Pauluhn, J. (1997). Human dose-excretion studies with the pyrethroid insecticide cyfluthrin: urinary metabolite profile following inhalation, *Xenobiotica*, 27, 1273-83.
- Le Quesne, P., Maxwell, I. et Butterworth, S. (1981). Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: a clinical and electrophysiological assessment. *NeuroToxicology*, 2(1), 1-11.
- Ministère de l'Agriculture, Pêcheries et Alimentation. (2016a). Croissance de l'emploi dans l'industrie bioalimentaire au Québec. 24(34), 2. Tiré de https://www.mapaq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/Bioclips/Bioclips2016/Volume_24_no34.pdf
- Ministère de l'Agriculture, Pêcheries et Alimentation. (2016b). Les travailleurs étrangers temporaires: une présence importante dans le secteur bioalimentaire du Québec. 24(14), 2. Tiré de https://www.mapaq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/Bioclips/Bioclips2016/Volume_24_no14.pdf
- Ministère du Développement durable, Environnement et Lutte contre les changements climatiques. (2016). Bilan des ventes de pesticides au Québec 2016 : Tableau des

- ingrédients actifs par groupe chimique. Tiré de <http://www.mddelcc.gouv.qc.ca/pesticides/bilan/2016/tableau-ia-groupes-chimiques.pdf>
- National Health and Nutrition Examination Survey. (2009). *Fourth national report on human exposure to environmental chemicals National Health and Nutrition Examination Survey*. Atlanta. Tiré de <https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport.pdf>
- National Health and Nutrition Examination Survey. (2017). *The Fourth Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, Updated Tables, January 2017*. Atlanta. Tiré de https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2017.pdf
- 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. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 445: 115-123. doi: 10.1016/j.abb.2005.11.005
- Organisation mondiale de la Santé. (2013). WHO specifications and evaluations for public health pesticides. Lambda-cyhalothrin. *World Health Organization* 1-58.
- Oulhote, Y. et Bouchard, M. F. (2013). Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environmental Health Perspectives (Online)*, 121(11-12), 1378. doi: 10.1289/ehp.1306667
- Ratelle, M., Côté, J. et Bouchard, M. (2015a). Time profiles and toxicokinetic parameters of key biomarkers of exposure to cypermethrin in orally exposed volunteers compared with previously available kinetic data following permethrin exposure. *Journal of Applied Toxicology*, 35(12), 1586-1593. doi: 10.1002/jat.3124
- Ratelle, M., Côté, J. et Bouchard, M. (2015b). Toxicokinetics of permethrin biomarkers of exposure in orally exposed volunteers. *Toxicology Letters*, 232(2), 369-375. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.12.003
- Ratelle, M., Côté, J. et Bouchard, M. (2016). Time courses and variability of pyrethroid biomarkers of exposure in a group of agricultural workers in Quebec, Canada. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 1-17. doi: 10.1007/s00420-016-1114-x
- Renwick, A. G. (2008). Toxicokinetics. Dans *Principles and Methods of Toxicology*, A. Wallace Hayes (Fifth^e éd., p. 179-230). New York: Informa Health Care.
- Righi, D. A., Xavier, F. et Palermo-Neto, J. (2009). Effects of type II pyrethroid cyhalothrin on rat innate immunity: a flow cytometric study. *International Immunopharmacology*, 9(1), 148-152. doi: 10.1016/j.intimp.2008.10.009
- Ross, M.K., Borazjani, A., Edwards, C.C., Potter, P.M. (2006). Hydrolytic metabolism of pyrethroids by human and other mammalian carboxylesterases. *Biochemical Pharmacology*, 71(5), 657-669. doi: 10.1016/j.bcp.2005.11.020
- Saillenfait, A. M., Ndiaye, D. et Sabate, J. P. (2015). Pyrethroids: exposure and health effects--an update. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(3), 281-292. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.01.002
- Schettgen, T., Heudorf, U., Drexler, H. et Angerer, J. (2002). Pyrethroid exposure of the general population—is this due to diet. *Toxicology Letters*, 134(1), 141-145. doi: 10.1016/S0378-4274(02)00183-2
- Shelton, J. F., Geraghty, E. M., Tancredi, D. J., Delwiche, L. D., Schmidt, R. J., Ritz, B., . . . Hertz-Picciotto, I. (2014). Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental Health Perspectives*, 122(10), 1103.

- Syngenta. (2014). Approved Pamphlet Matador 120EC 24984 2014-04-30 (p. 1-40). Guelph, Ontario: Syngenta Canada Inc.
- Tornero-Velez, R., Davis, J., Scollon, E., Starr, J. M., Setzer, R. W., Goldsmith, M., . . . DeVito, M. J. (2012). A pharmacokinetic model of cis-and trans-permethrin disposition in rats and humans with aggregate exposure application. *Toxicological Sciences* 236. doi: 10.1093/toxsci/kfs236
- United States Environmental Protection Agency. (2004). *Lambda-cyhalothrin and an isomer Gamma-cyhalothrin; Tolerances for residues* (Publication n° EPA OPP-2005-0293). Washington DC. Tiré de <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2004-04-08/pdf/04-7979.pdf>
- United States Environmental Protection Agency. (2008). *Reregistration eligibility decision (RED) for cypermethrin (revised 01/14/08)* (Publication n° EPA OPP-2005-0293). Washington DC. Tiré de <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100BE6X.PDF?Dockey=P100BE6X.PDF>
- United States Environmental Protection Agency. (2009). *Reregistration eligibility decision (RED) for permethrin* (Publication n° EPA 738-R-06-017). Washington DC. Tiré de https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-109701_11-May-09.pdf
- Vermeulen, R., Stewart, P. et Kromhout, H. (2002). Dermal exposure assessment in occupational epidemiologic research. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 371-385.
- Viau, C., Lafontaine, M. et Payan, J. (2004). Creatinine normalization in biological monitoring revisited: the case of 1-hydroxypyrene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 77(3), 177-185. doi: 10.1007/s00420-003-0495-9
- Viel, J.-F., Warembourg, C., Le Maner-Idrissi, G., Lacroix, A., Limon, G., Rouget, F., . . . Chevrier, C. (2015). Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environment International*, 82 69-75. doi: 10.1016/j.envint.2015.05.009
- Walters, J. K., Boswell, L. E., Green, M. K., Heumann, M. A., Karam, L. E., Morrissey, B. F. et Waltz, J. E. (2009). Pyrethrin and pyrethroid illnesses in the Pacific Northwest: a five-year review. *Public Health Reports* 149-159. doi: 10.1177/003335490912400118
- Watkins, D. J., Fortenberry, G. Z., Sánchez, B. N., Barr, D. B., Panuwet, P., Schnaas, L., . . . Hernández-Ávila, M. (2016). Urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) levels among pregnant women in Mexico City: Distribution and relationships with child neurodevelopment. *Environmental Research*, 147 307-313. doi: 10.1016/j.envres.2016.02.025
- Woollen, B. H., Marsh, J. R., Laird, W. J. et Lesser, J. E. (1992). The metabolism of cypermethrin in man: differences in urinary metabolite profiles following oral and dermal administration. *Xenobiotica*, 22(8), 983-991. doi: 10.3109/00498259209049904
- Yang, D., Wang, X., Chen, Y.-t., Deng, R. et Yan, B. (2009). Pyrethroid insecticides: isoform-dependent hydrolysis, induction of cytochrome P450 3A4 and evidence on the involvement of the pregnane X receptor. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 237(1), 49-58. doi: 10.1016/j.taap.2009.02.012

ANNEXE A

Le modèle conceptuel de la lambda-cyhalothrine est représenté ici par des équations différentielles. Les compartiments $M(t)$, $MD(t)$, $U(t)$ et $F(t)$ peuvent être soit pour le métabolite CFMP ou soit pour le métabolite 3-PBA. La dose $g(t)$ (g_{oral} , g_{inh} , g_{dermal}) correspond à la dose biodisponible par unité de temps. Cette dose est égale à $D_{exp}(t) \times f_{abs}$.

$$\frac{dD(t)}{dt} = -k_{DDin}D(t) + g_{dermal}(t) \quad (6)$$

$$\frac{dGI(t)}{dt} = -k_{abs_oral}GI(t) + g_{oral}(t) \quad (7)$$

$$\frac{dRT(t)}{dt} = -k_{abs_inh}RT(t) + g_{inh}(t) \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dB(t)}{dt} = & k_{abs_oral}GI(t) + k_{abs_inh}RT(t) + k_{SB}S(t) + k_{DinB}D_{in}(t) \\ & - (k_{BS} + k_{BM} + k_{BM_NO})B(t) \end{aligned} \quad (9)$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = k_{BS}B(t) - k_{SB}S(t) \quad (10)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = k_{BM}B(t) + k_{MDM}MD(t) - (k_{MU} + k_{MF})M(t) \quad (11)$$

$$\frac{dM_{non\ observés}(t)}{dt} = k_{BM_NO}B(t) + k_{DinMD_NO}D_{in}(t) \quad (12)$$

$$\frac{dD_{in}(t)}{dt} = k_{DDin}D(t) - (k_{DinMD_NO} + k_{DinMD} + k_{DinB})D_{in}(t) \quad (13)$$

$$\frac{dMD(t)}{dt} = k_{DinMD}D_{in}(t) - k_{MDM}MD(t) \quad (14)$$

$$\frac{dU(t)}{dt} = k_{MU}M(t) \quad (15)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = k_{MF}M(t) \quad (16)$$