

Mesure de l'exposition aux pesticides

Michèle Bouchard

Professeure titulaire

Titulaire de la Chaire d'analyse et de gestion des risques toxicologiques

Responsable de l'Unité d'analyse de biomarqueurs

Université de Montréal, Canada

La mesure de l'exposition aux pesticides

- La métrologie et l'estimation de l'exposition respiratoire, cutanée, alimentaire :
 - Concentrations dans l'air, sur la peau, dans les aliments ($\mu\text{g}/\text{m}^3$, $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, $\mu\text{g}/\text{g}$)
 - Taux de contact (m^3/j , cm^2/h , g/j)
 - Fractions d'absorption et coefficients de perméabilité (k_p (cm/h))
 - ⇒ difficiles à estimer
- La surveillance biologique comme reflet des doses absorbées

La surveillance biologique comme outil privilégié pour évaluer l'exposition humaine aux pesticides

- La mesure des pesticides ou de leurs métabolites dans les matrices biologiques accessibles permet d'estimer les doses réellement absorbées
 - Composés parents pour les pesticides persistants
 - Métabolites pour les pesticides non persistants rapidement biotransformés
- Les niveaux, dans ces matrices, reflètent ainsi les quantités de composés chimiques de l'environnement ayant pénétré dans l'organisme humain.

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

- Les concentrations de biomarqueurs d'exposition à un composé varient toutefois dans le temps suivant une période d'exposition :
 - durant une journée ou une semaine de travail pour les contaminants non persistants
 - Ex. : insecticides organophosphorés, pyréthriinoïdes, carbamates, fongicides phthalimides...
 - au fil des années pour les contaminants plus persistants
 - Ex. : pesticides organochlorés (années)

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

- Le profil temporel des concentrations biologiques d'un contaminant ou ses métabolites varie aussi selon la voie et le scénario d'exposition et est sujet à des variations interindividuelles
- ⇒ La compréhension du comportement toxicocinétique aide donc à interpréter les données biologiques

Illustrations dans un contexte d'études expérimentales et de travailleurs exposés

Exemple des insecticides pyréthrinoïdes

- Métabolites trans-DCCA, cis-DCCA et 3-PBA sanguins et urinaires

Étude expérimentale de Ratelle et al. (2014) chez des volontaires

Profil temporel du trans-DCCA, cis-DCCA et 3-PBA dans le plasma et l'urine

Dose orale unique

6 volontaires/groupe

0,1 mg/kg pc perméthrine (trans/cis 60:40) (= 1/2,5 RfD)

ou

0,1 mg/kg pc cyperméthrine (trans/cis 58:42) (= RfD)



Collecte des urines complètes

0

3

6

9

12

24

36

48

60

72

84

Temps après administration de la dose (h)

-0,5

0,5

1

1,5

2

4

6

8

10

24

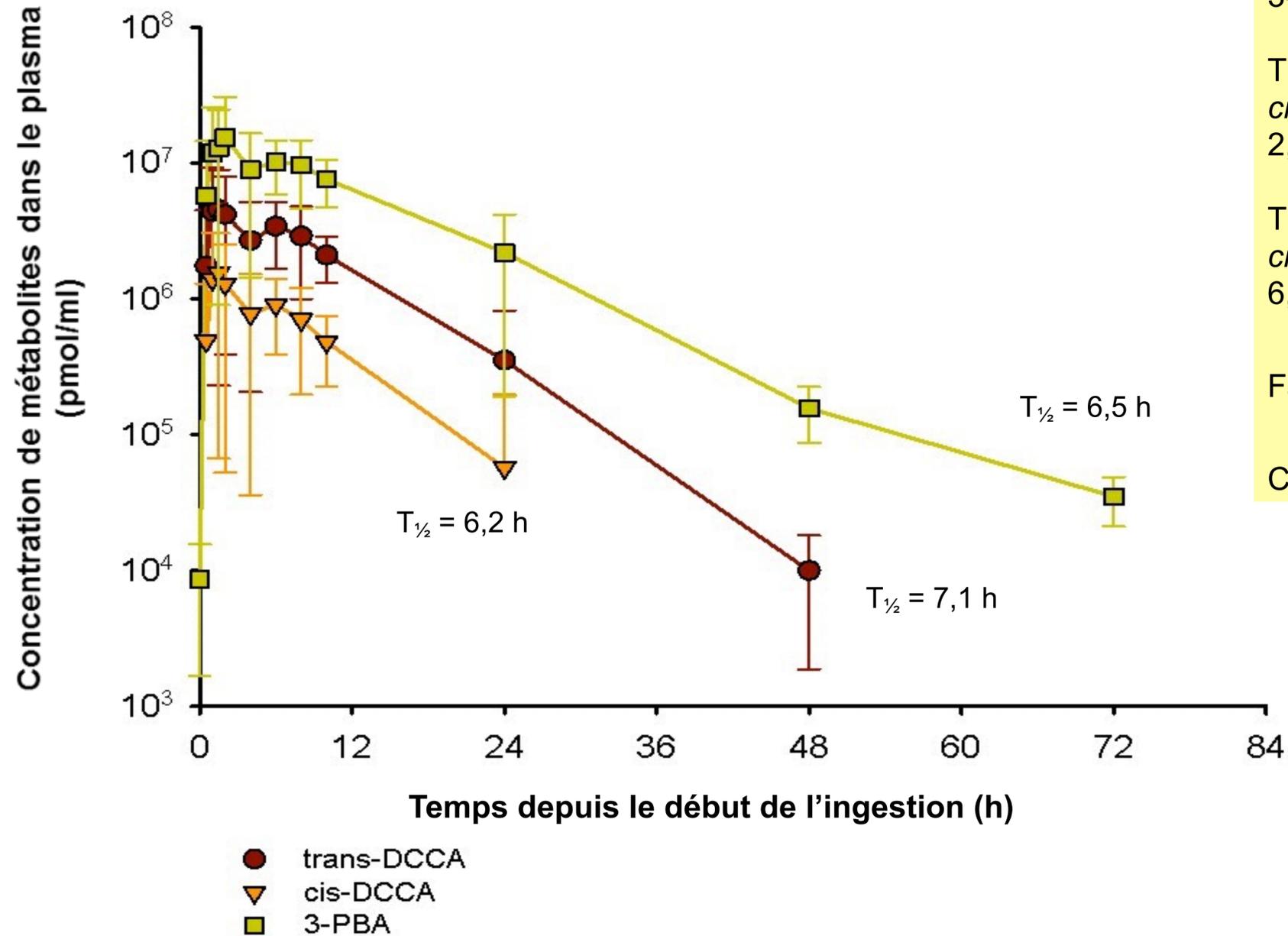
36

72

Prise de sang (15 ml)

Ratelle et al. (2014)

Profil temporel du **trans-DCCA**, **cis-DCCA** et **3-PBA** dans le plasma de volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc (1/2,5 RfD) de **perméthrine** (trans/cis 60:40)



3-PBA > trans-DCCA > cis-DCCA

T_{1/2} absorption
cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA =
2,4, 3,5 and 3,6 h

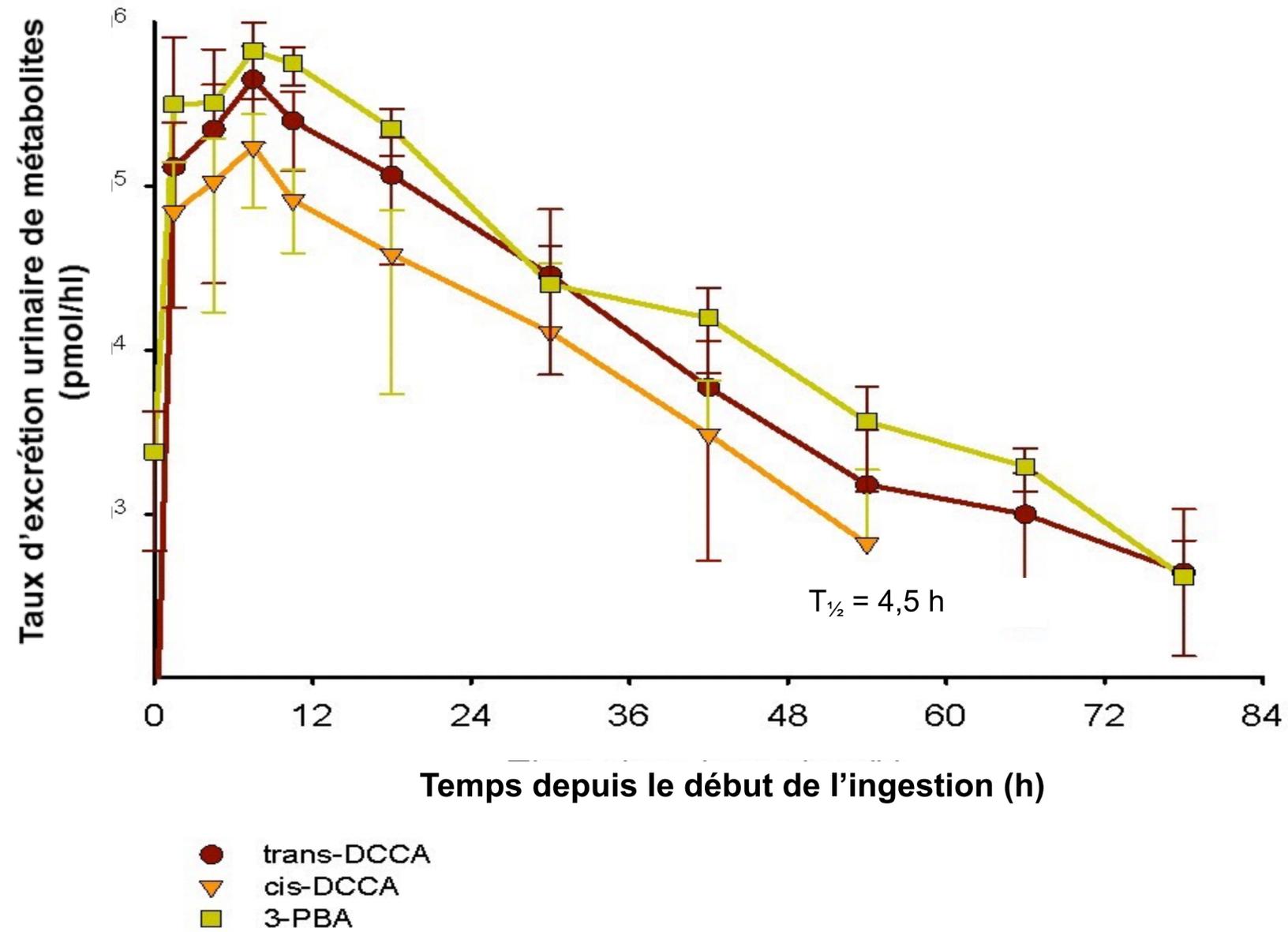
T_{1/2} élimination apparente
cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA =
6,2, 7,1 and 6,5 h

Faible volume de distribution

Clairance plasmatique du cis-DCCA > trans-DCCA

Ratelle *et al.* (2014)

Profil temporel du **trans-DCCA**, **cis-DCCA** et **3-PBA** dans l'urine de volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc (1/2,5 RfD) de **perméthrine** (trans/cis 60:40)



3-PBA > trans-DCCA > cis-DCCA

$T_{1/2}$ absorption apparente
cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA =
2,9, 2,6 and 2,8 h

$T_{1/2}$ élimination apparente
cis-DCCA, trans-DCCA, 3-PBA =
4,5, 5,4 and 5,7 h

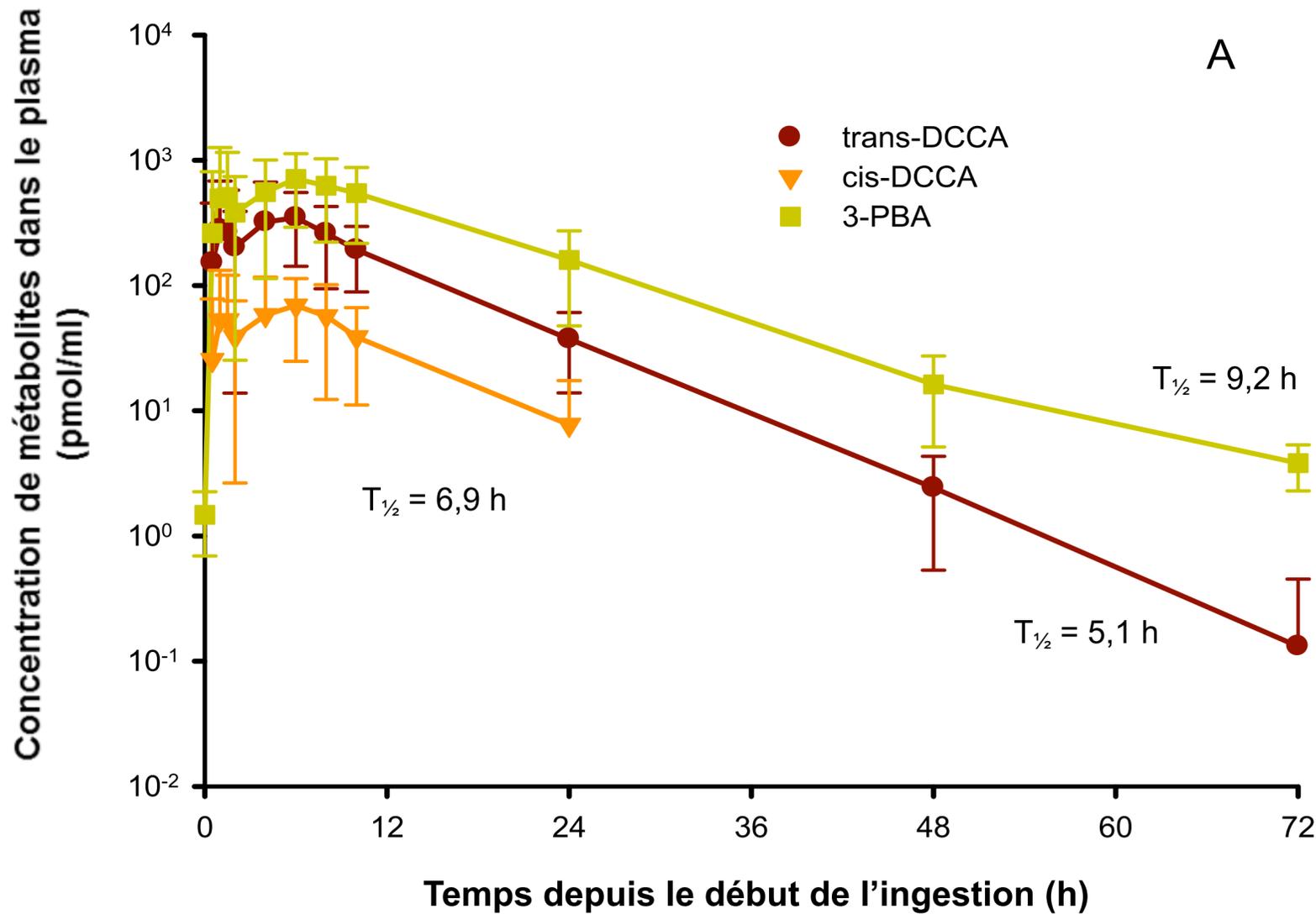
$T_{1/2} = 5,7$ h

$T_{1/2} = 5,4$ h

$T_{1/2} = 4,5$ h

Ratelle *et al.* (2014)

Profil temporel du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA dans le plasma de volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc (=RfD) de cyperméthrine (trans/cis 58:42)



3-PBA > trans-DCCA > cis-DCCA

T_{1/2} absorption
cis-DCCA, *trans*-DCCA, 3-PBA =
3,2, 3,7 and 4,2 h

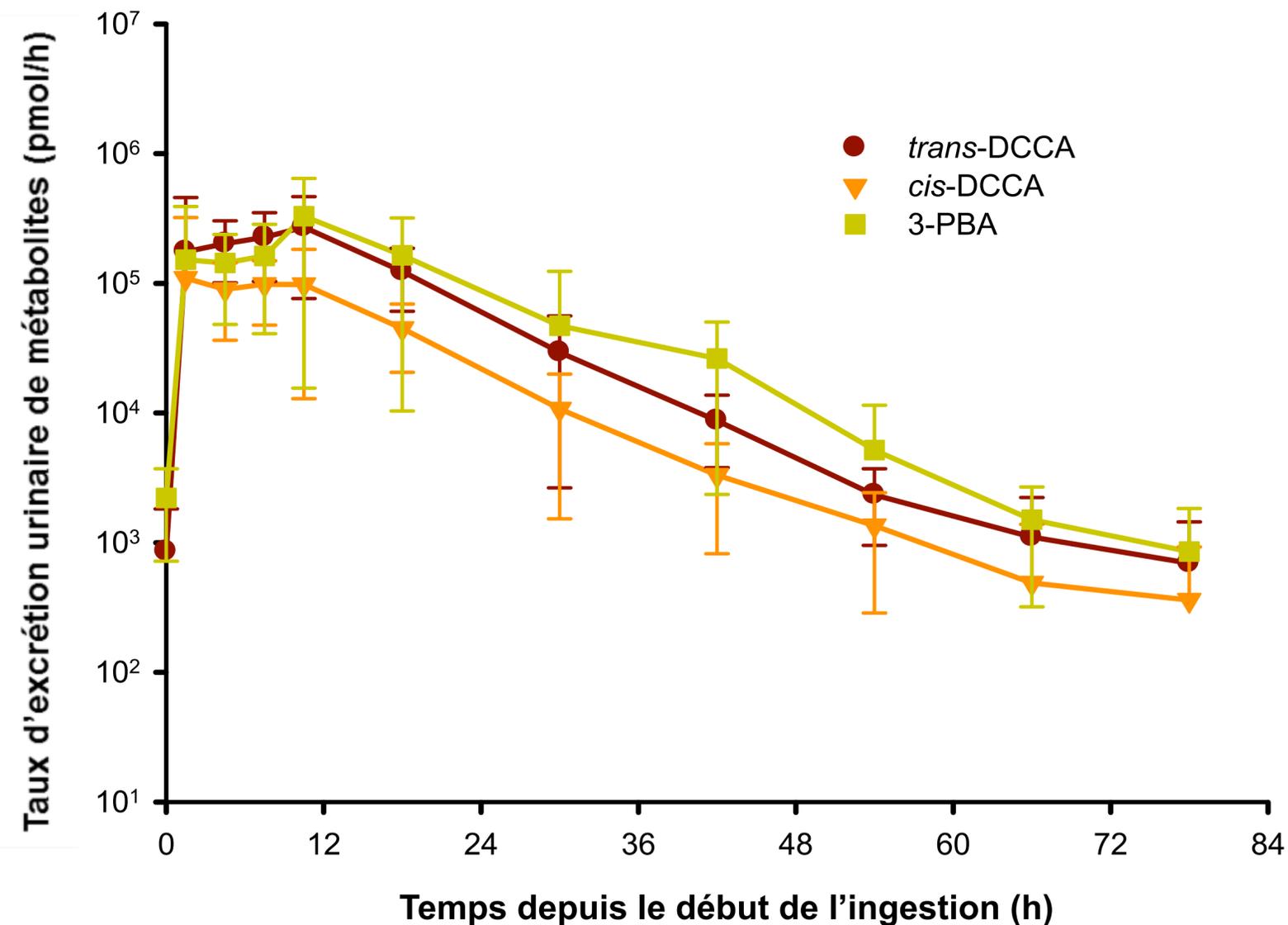
T_{1/2} élimination apparente
cis-DCCA, *trans*-DCCA, 3-PBA =
6,9, 5,1 and 9,2 h

Faible volume de distribution

Clairance plasmatique du *cis*-DCCA > *trans*-DCCA

Ratelle et al. (2014)

Profil temporel du *trans*-DCCA, *cis*-DCCA et 3-PBA dans l'urine de volontaires suivant l'ingestion de 0,1 mg/kg pc (=RfD) de cyperméthrine (trans/cis 58:42)



3-PBA > *trans*-DCCA > *cis*-DCCA

$T_{1/2}$ absorption apparente
cis-DCCA, *trans*-DCCA, 3-PBA =
3,1, 3,0 and 3,7 h

$T_{1/2}$ élimination apparente
cis-DCCA, *trans*-DCCA, 3-PBA =
6,4, 6,3 and 6,4 h

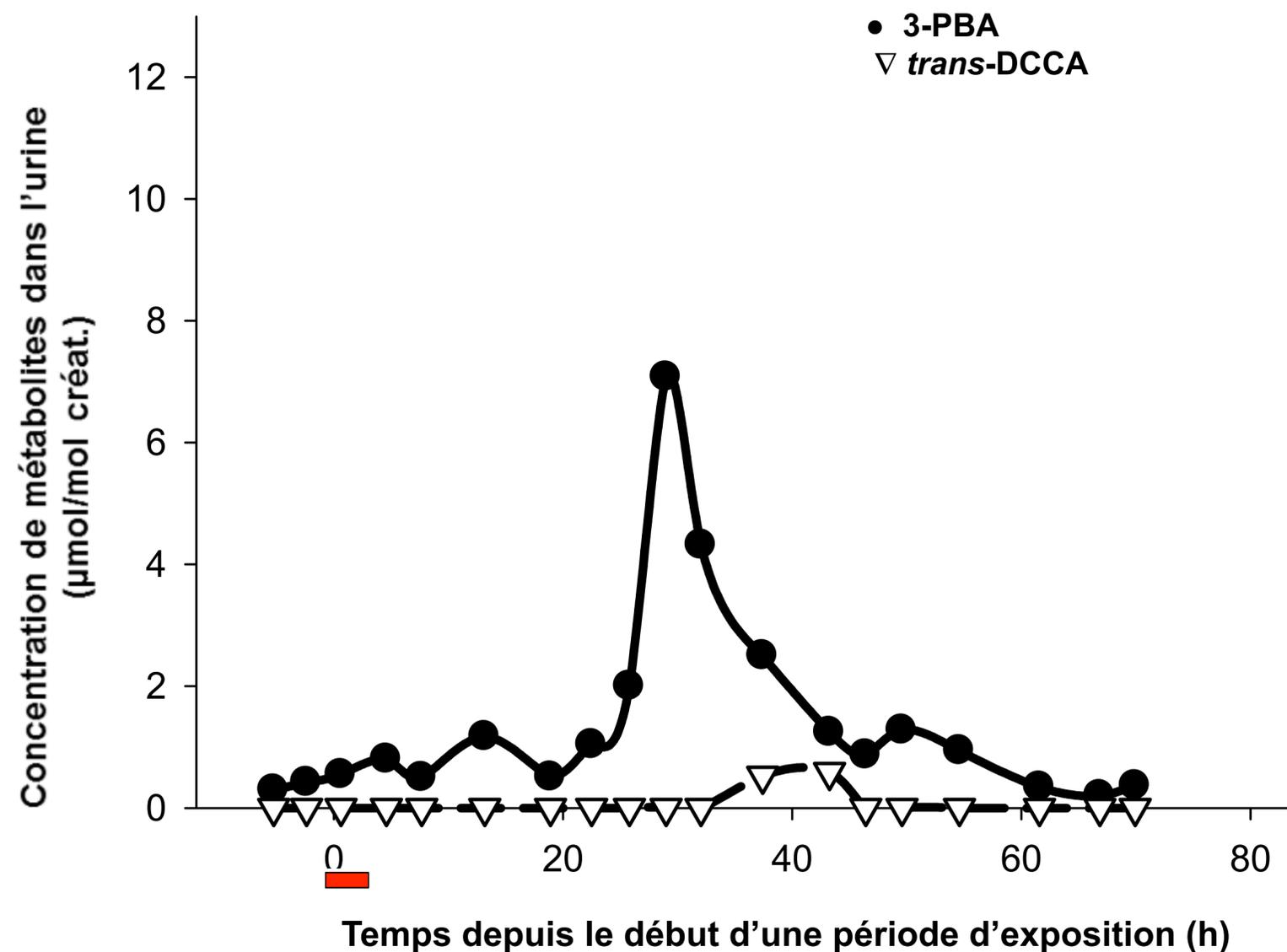
$T_{1/2} = 6,4$ h

$T_{1/2} = 6,3$ h

$T_{1/2} = 6,4$ h

Ratelle *et al.* (2014)

Profil temporel du **trans-DCCA** et **3-PBA** urinaire chez un **travailleur** suivant le début d'une période d'**application** de **cyperméthrine** dans la culture de maraîchère



3-PBA > *trans*-DCCA

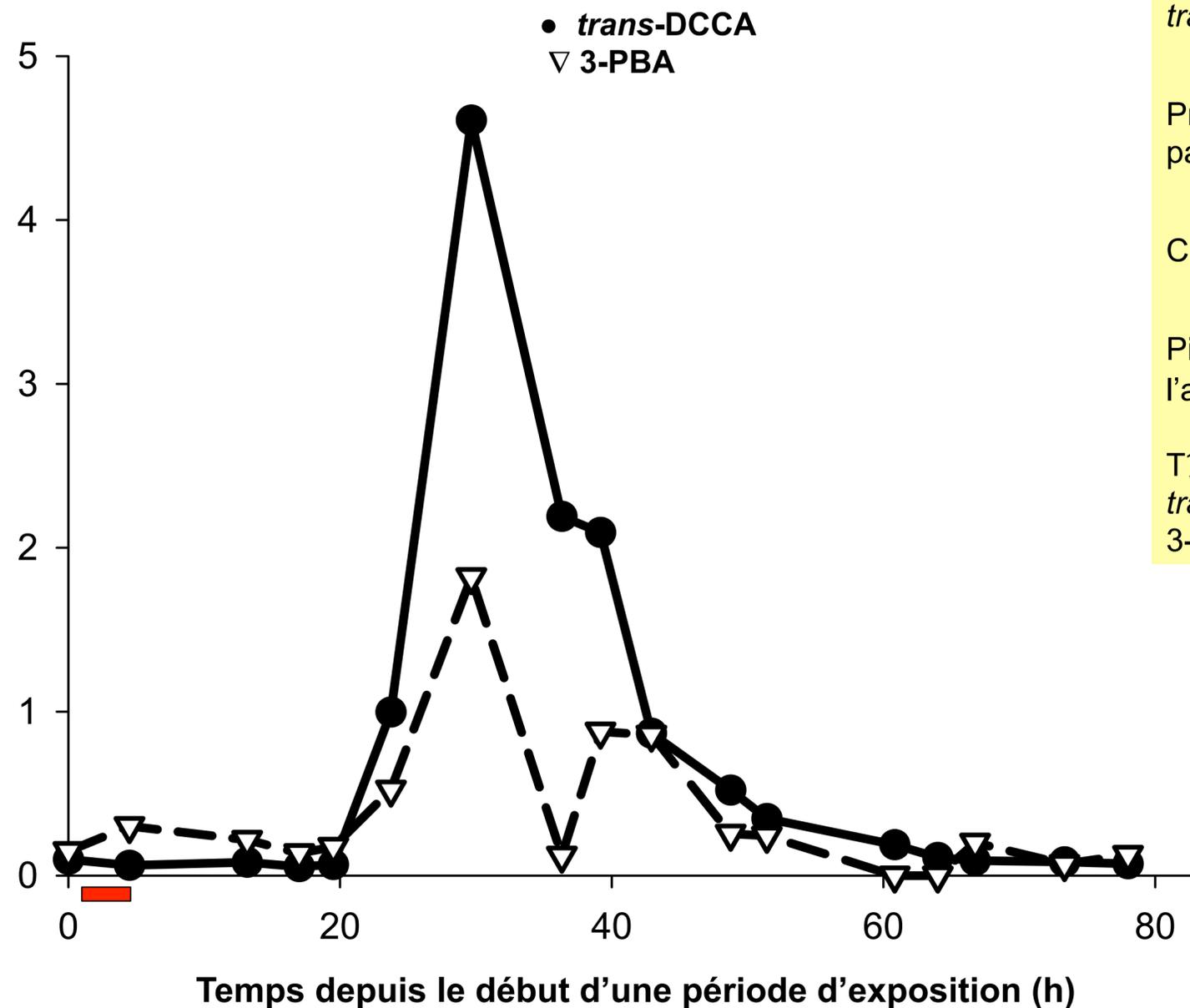
Profil cinétique des trois métabolites semble évoluer relativement en parallèle

Pic d'excrétion observé à ~30 h après le début de l'application

$T_{1/2}$ élimination apparente:
3-PBA = 8,8 h

Ratelle *et al.* (2014)

Profil temporel du *trans*-DCCA et 3-PBA urinaire chez un travailleur suivant le début d'une période d'application (2 h) de perméthrine dans la culture de maïs sucré



trans-DCCA > 3-PBA

Profil cinétique des trois métabolites semble évoluer en parallèle

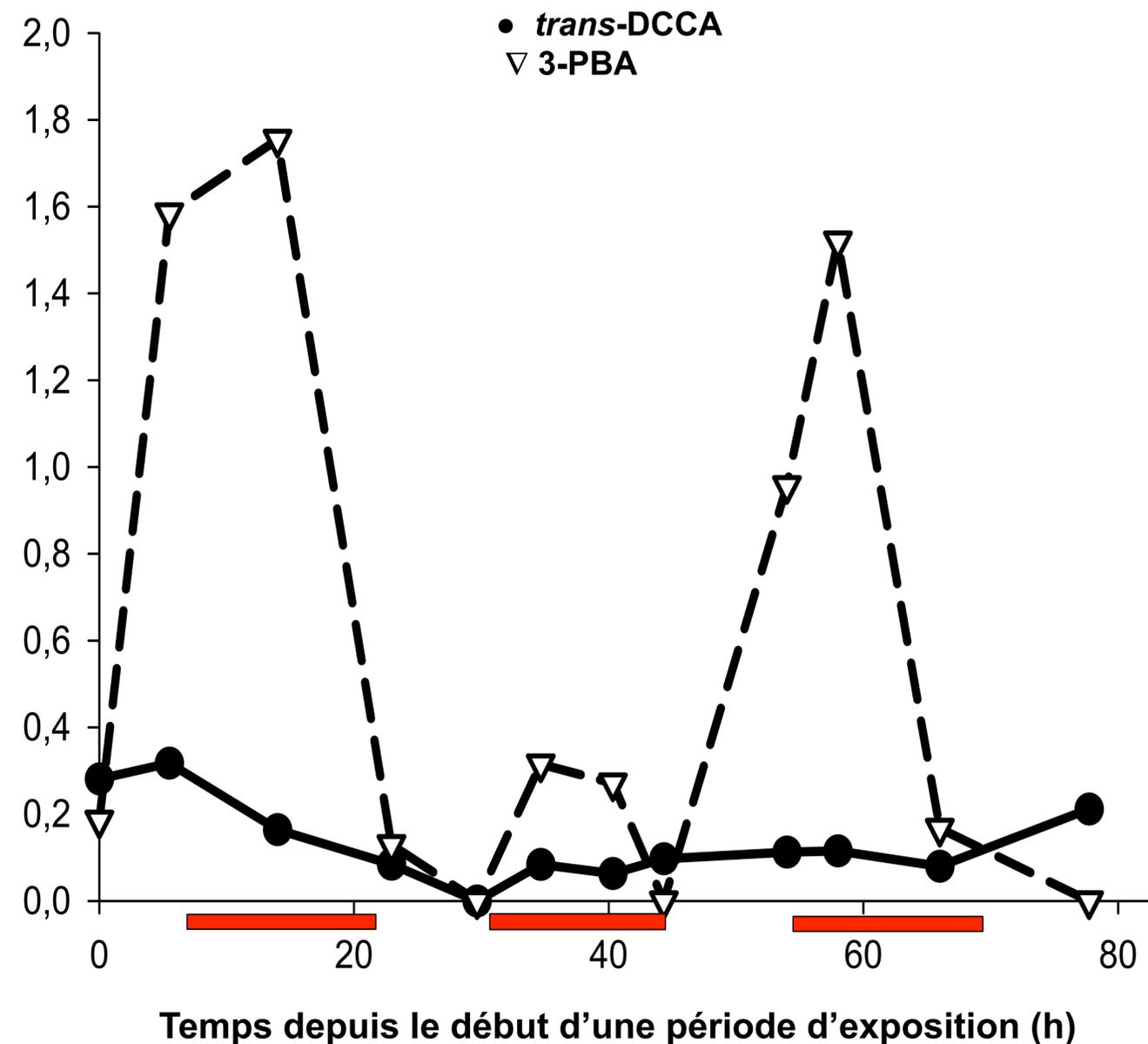
Cis-DCCA est plus difficilement quantifiable

Pic d'excrétion observé à ~30 h après le début de l'application de 2 h

$T_{1/2}$ élimination apparente:
trans-DCCA = 6,4 h
3-PBA = 8,7 h

Ferland *et al.* (2014)

Profil temporel du **trans-DCCA** et **3-PBA** urinaire chez un **travailleur cueilleur** suivant le début d'une période de travail dans une **zone traitée** à la **perméthrine** dans la culture de maïs sucré



3-PBA > *trans*-DCCA

Profil cinétique diffère entre le 3-PBA et DCCA

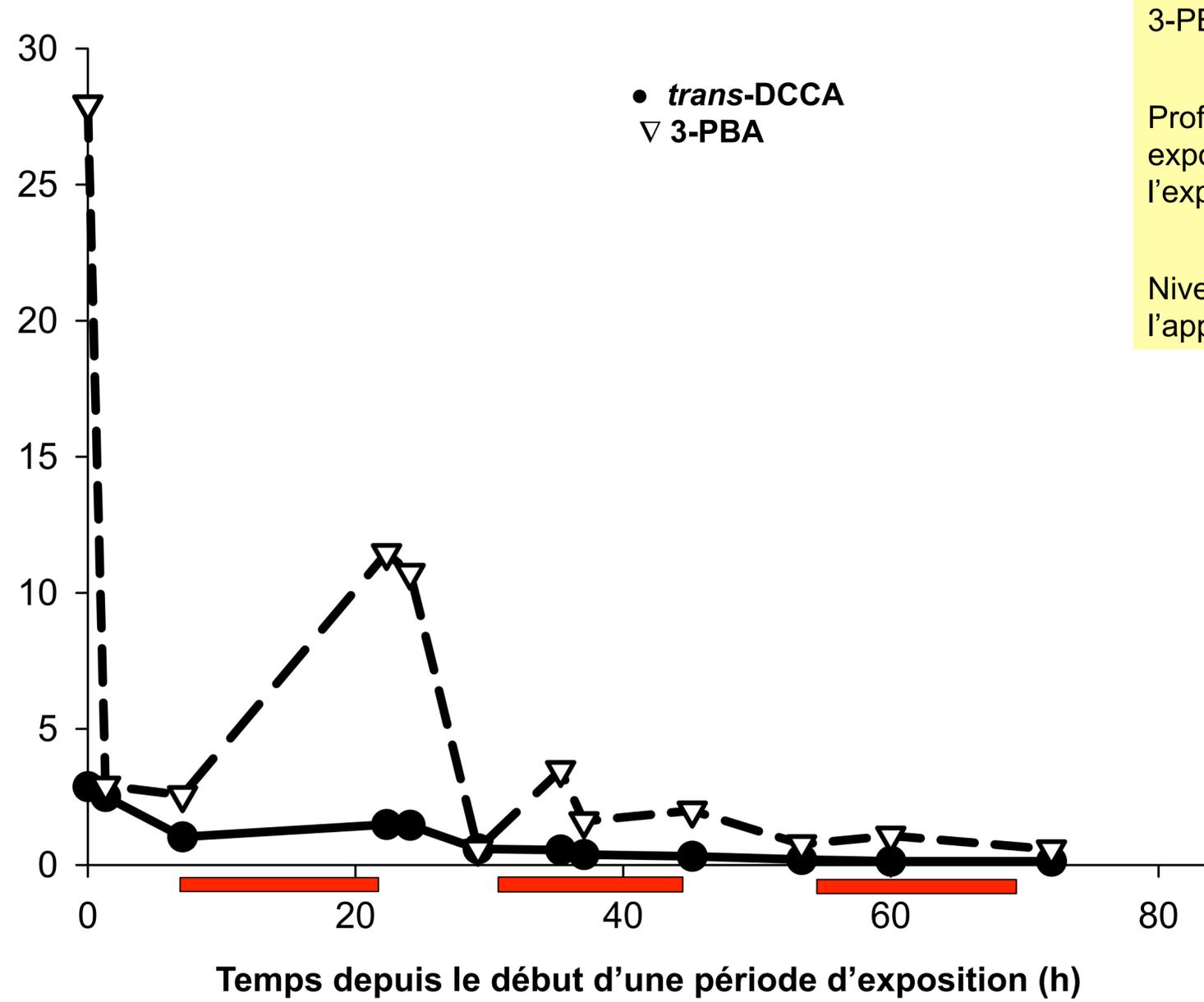
Cis-DCCA est plus difficilement quantifiable

Profil du 3-PBA suggère une exposition répétée

Niveaux maximum 3-PBA > 2 x plus faibles que pour l'applicateur

Ferland *et al.* (2014)

Profil temporel du **trans-DCCA** et **3-PBA** urinaire chez un **travailleur superviseur** suivant le début d'une période dans une **zone traitée** à la **perméthrine** dans la culture de **maïs sucré**



3-PBA > *trans*-DCCA

Profil du 3-PBA suggère une exposition répétée et exposition avant le début du suivi biologique de l'exposition

Niveaux maximum 3-PBA > 5 x plus élevés que pour l'applicateur

Ferland *et al.* (2014)

Modélisation toxicocinétique

La modélisation biomathématique comme outil privilégié pour mieux comprendre la toxicocinétique chez l'humain

- La modélisation toxicocinétique :

- Reconnue par les chercheurs et grands organismes gouvernementaux pour aider à :

- mieux comprendre le devenir d'une substance dans l'organisme

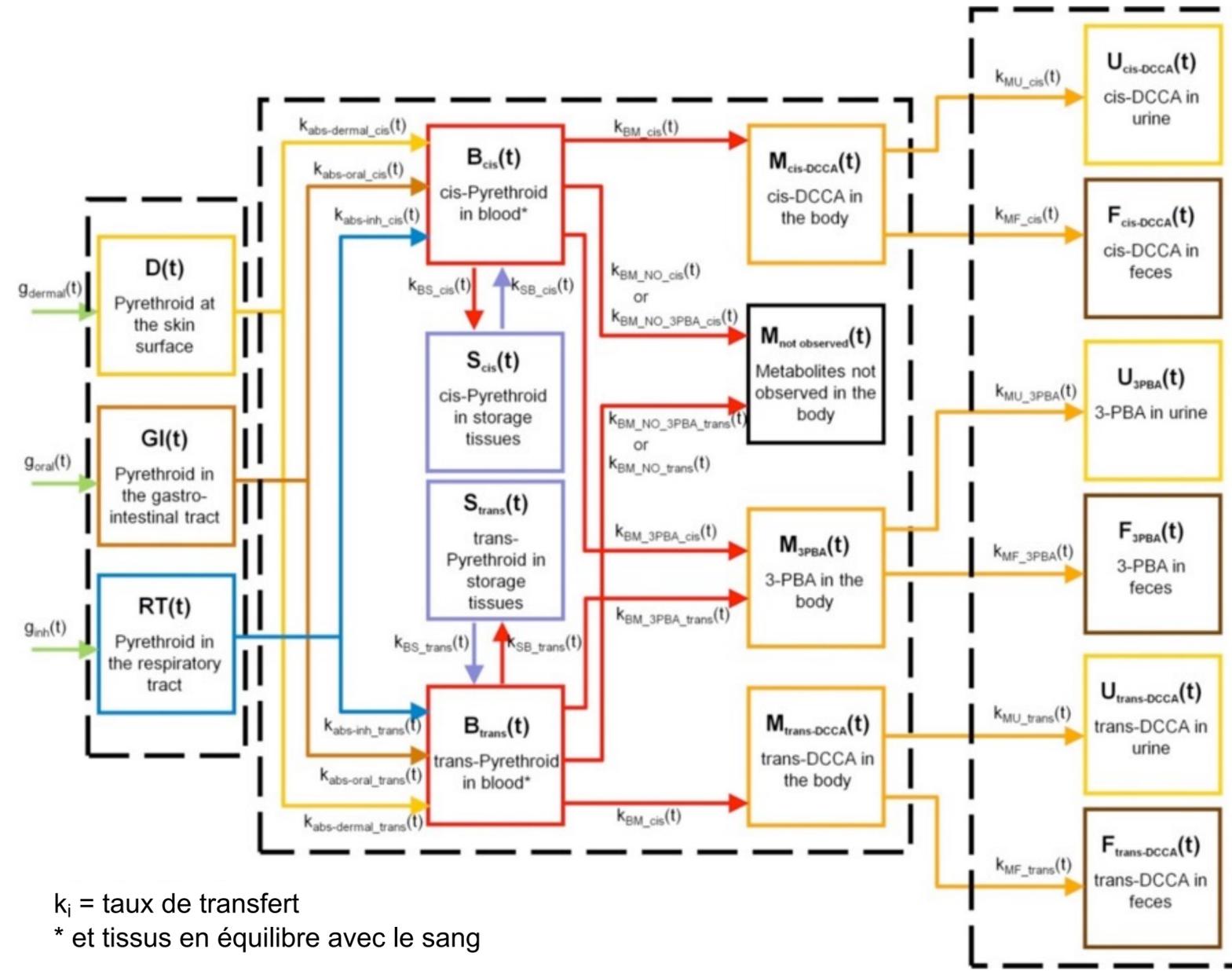
- prédire le comportement cinétique pour différentes voies d'exposition

- extrapoler des données d'un scénario temporel d'exposition à l'autre (unique, répétée, intermittent)

- ...

Modèle toxicocinétique de la perméthrine/cyperméthrine et ses métabolites trans-DCCA, cis-DCCA, 3-PBA

basé sur le profil temporel chez les volontaires

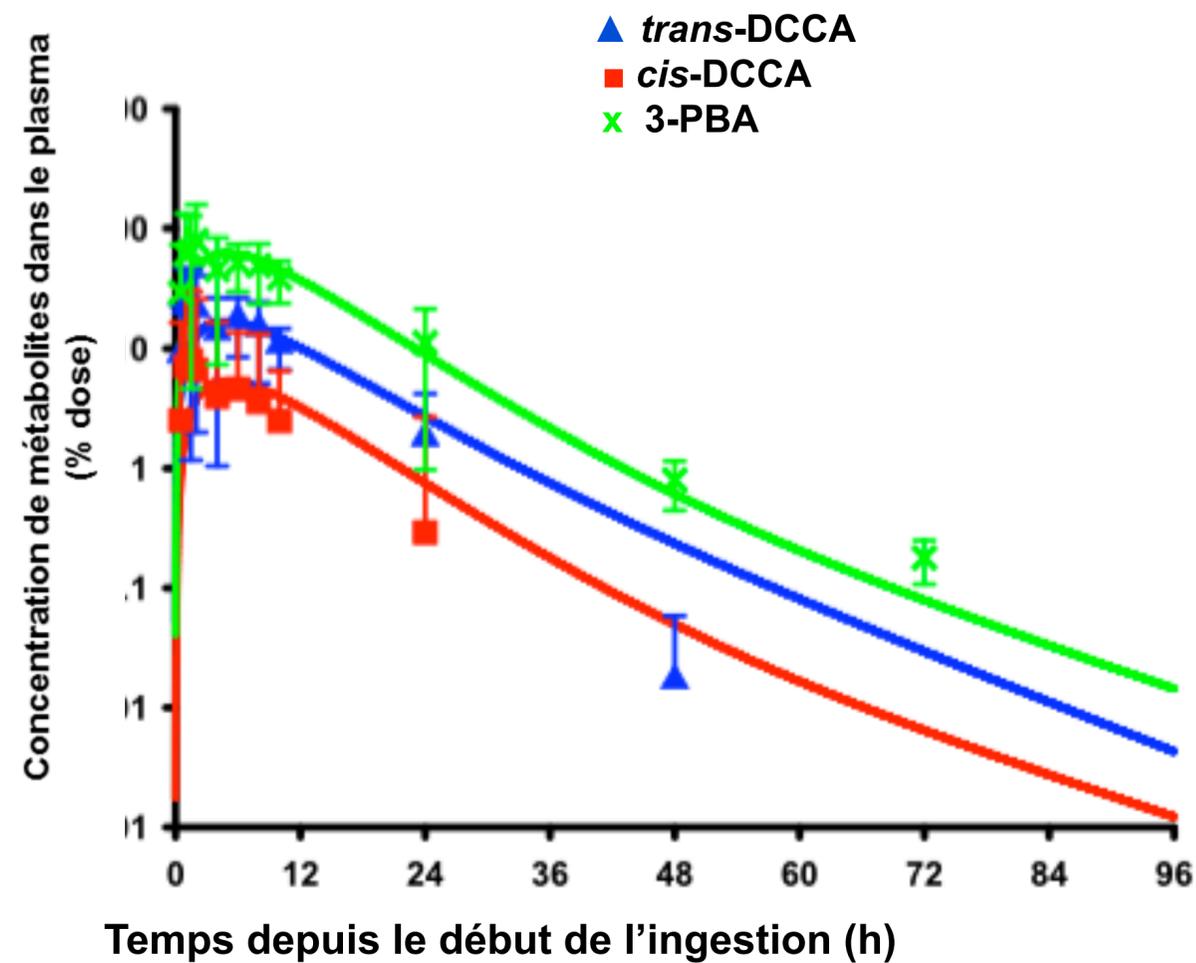


Côté *et al.* (2014)

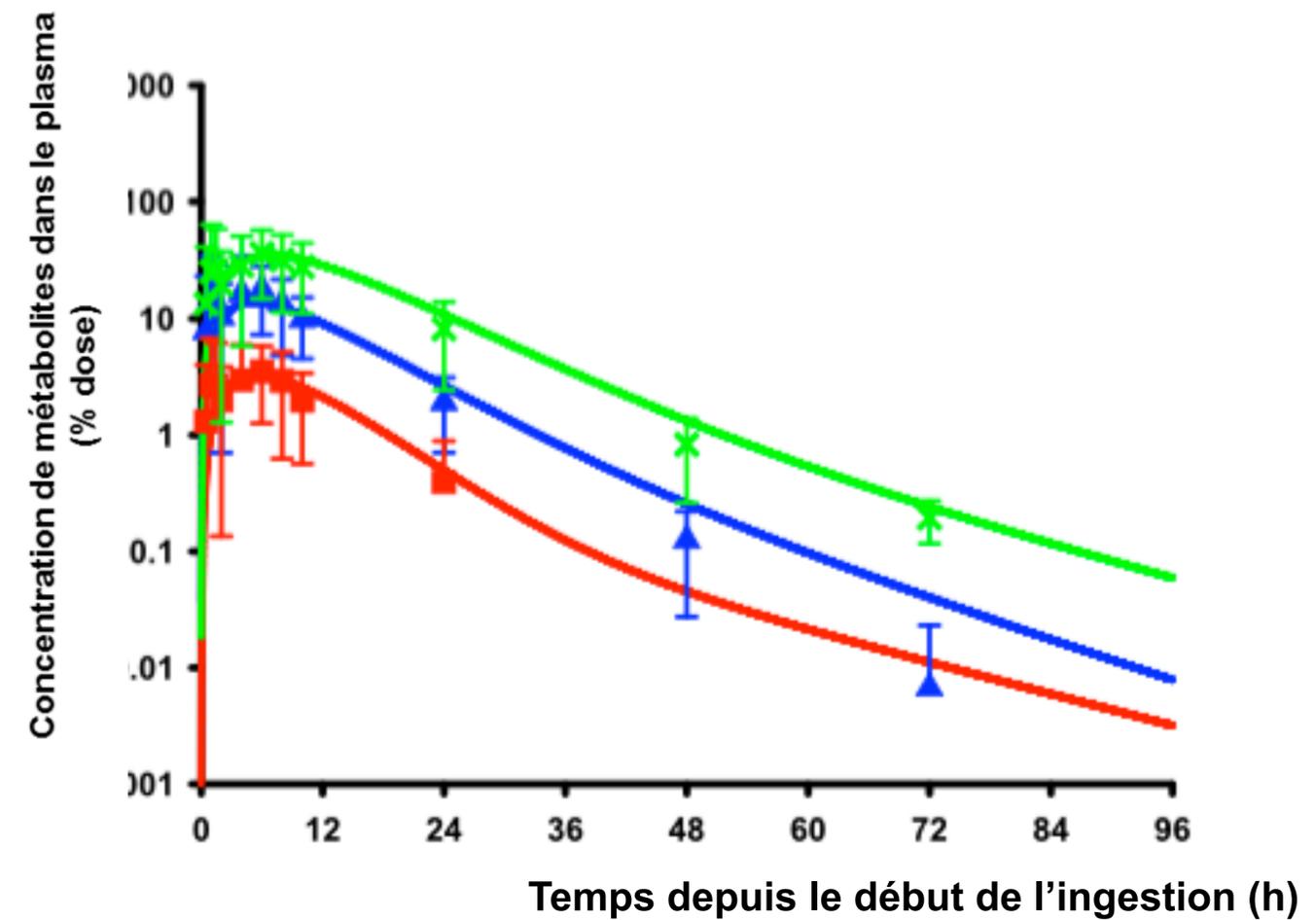
Simulations du modèle comparées aux données expérimentales de Ratelle et al. (2014) chez des volontaires

Profil temporel du trans-DCCA, cis-DCCA et 3-PBA dans le plasma

Perméthrine



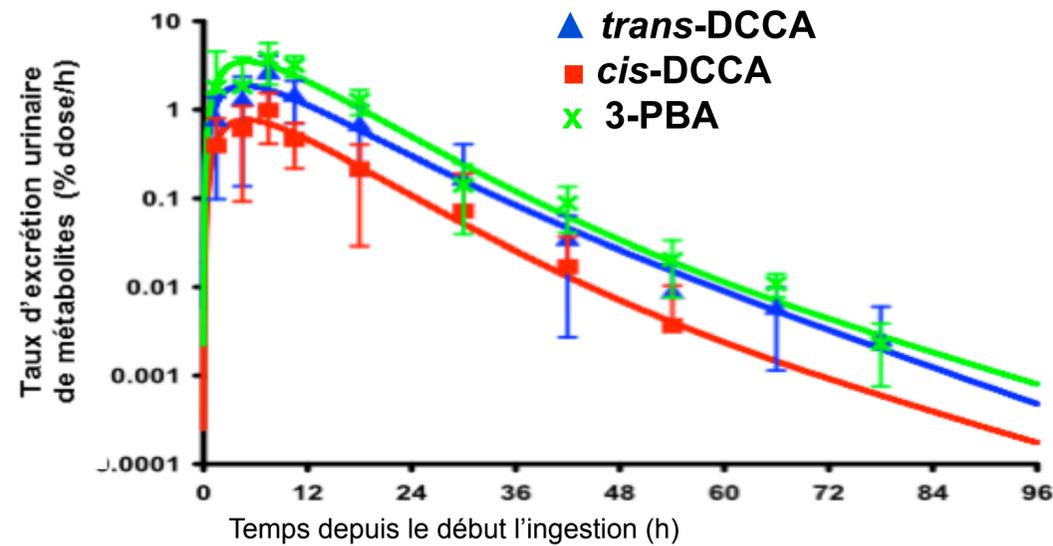
Cyperméthrine



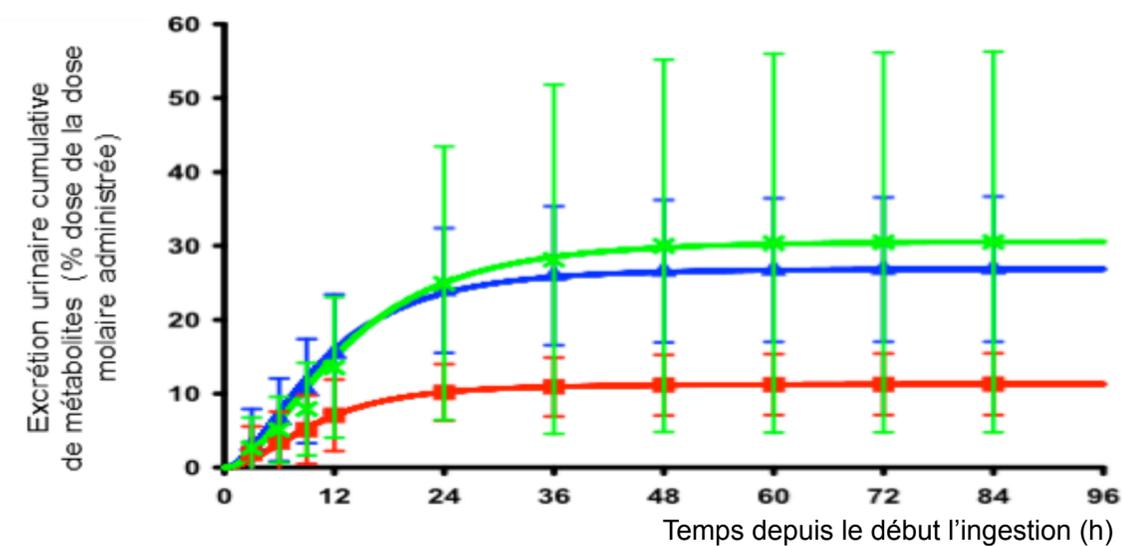
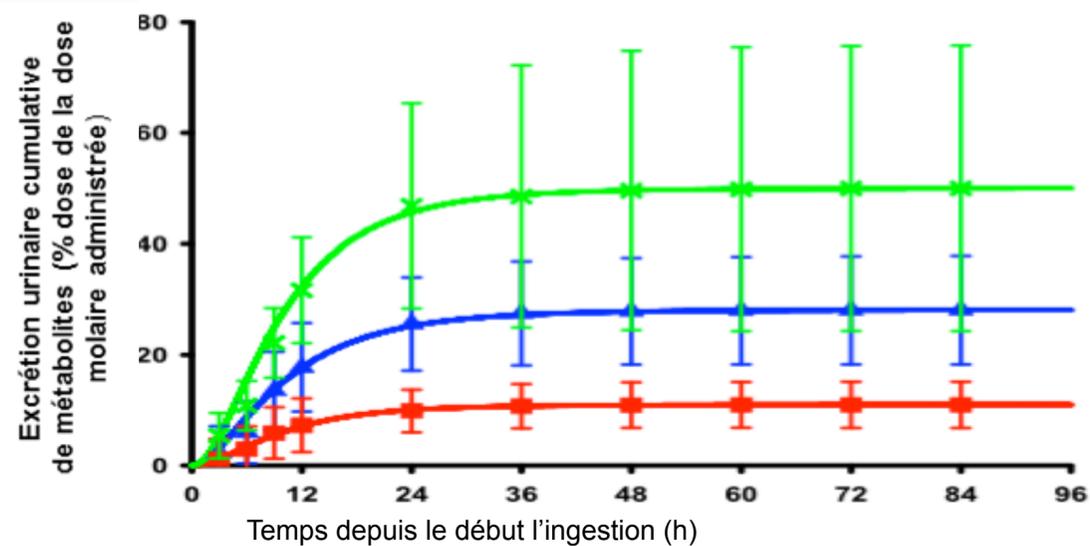
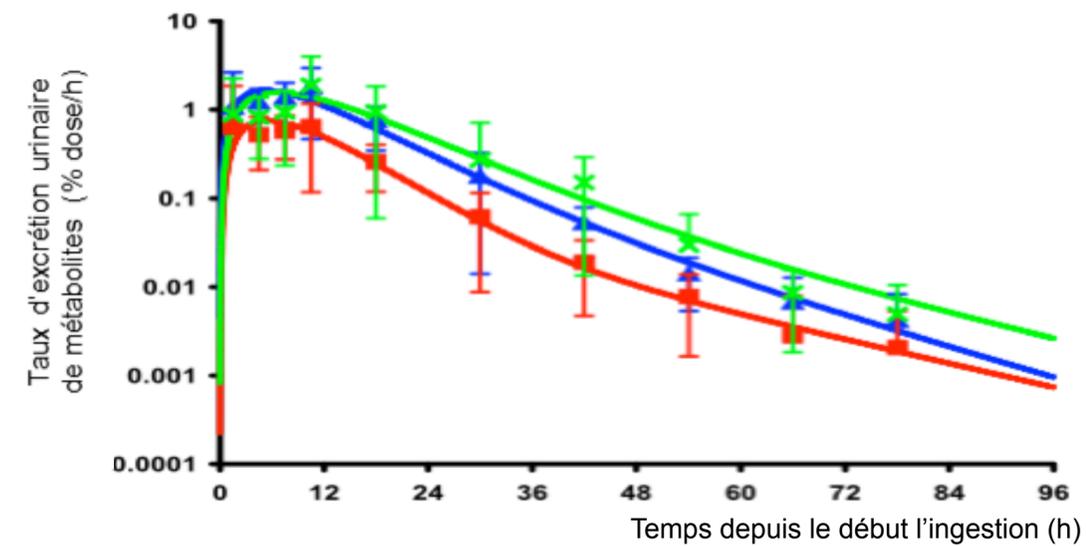
Simulations du modèle comparées aux données expérimentales de Ratelle et al. (2014) chez des volontaires

Profil temporel du trans-DCCA, cis-DCCA et 3-PBA dans l'urine

Perméthrine

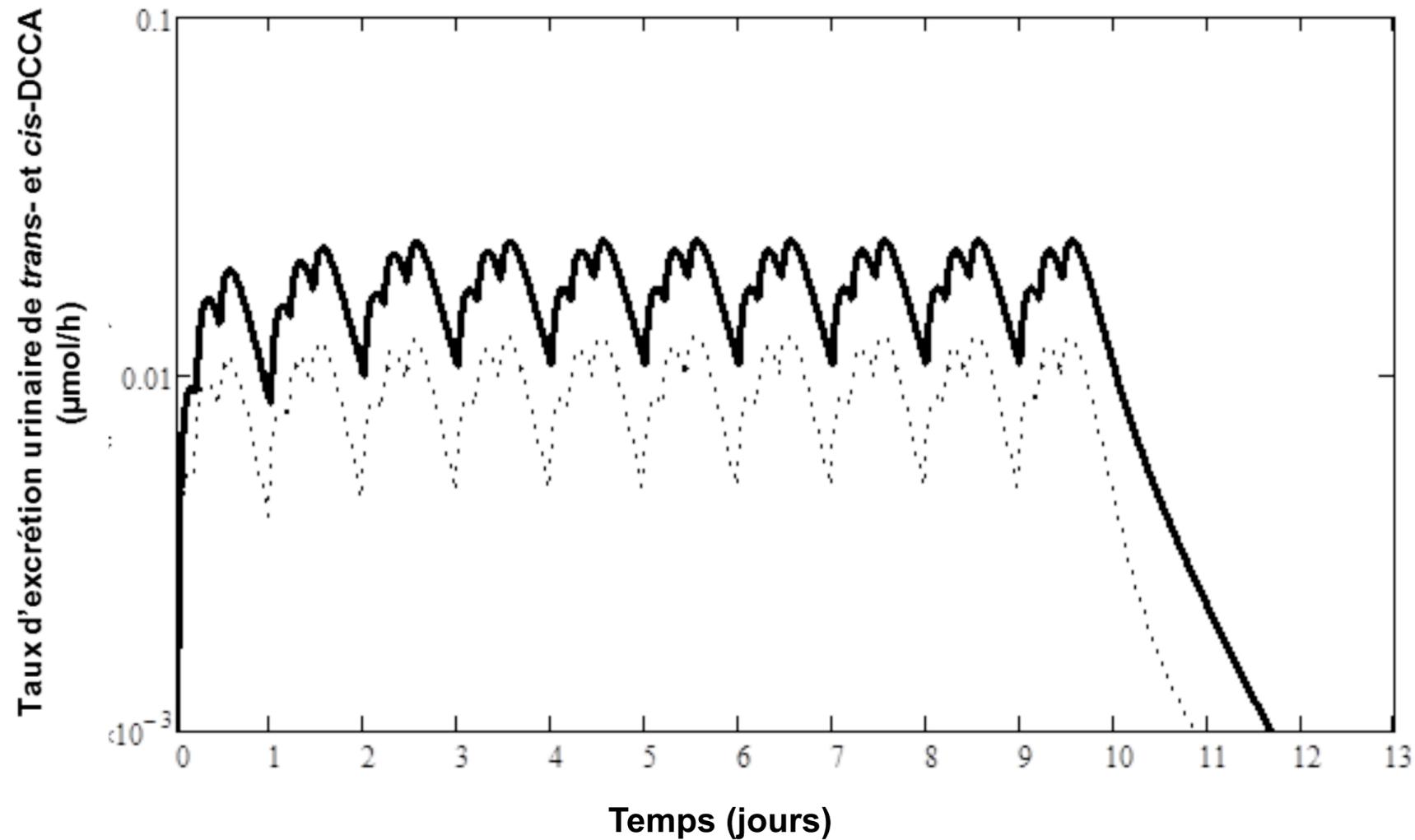


Cyperméthrine



Simulations d'une exposition orale répétée trois fois par jour pendant 10 jours consécutifs

Profil temporel du taux d'excrétion urinaire de *trans*-DCCA et *cis*-DCCA



Augmentation journalière du DCCA dans l'urine

Faible variation interjournalière dans les min et max d'excrétion
(équilibre quasi dynamique rapidement atteint)

**CAS OÙ L'EXPOSITION EST
CONSTANTE = DIFFÉRENT DES
TRAVAILLEURS AGRICOLES**

Modèle toxicocinétique du trans-DCCA, cis-DCCA et 3-PBA chez l'humain

- Le modèle adapté à l'humain permet :
 - de reconstruire les doses journalières absorbées chez les travailleurs
 - On vérifie l'adéquation entre les données observées et simulées
 - On détermine les doses nécessaires pour obtenir une bonne simulation
 - prédire les voies d'exposition principales chez les travailleurs
 - Pourvu qu'il y ait suffisamment de données sur le profil temporel du biomarqueur suivant une période d'exposition

Le mot de la fin... ou du début

Surveillance biologique de l'exposition et toxicocinétique

- Les variations importantes possibles dans les niveaux biologiques des métabolites sous différentes conditions d'exposition rendent nécessaire la considération de la toxicocinétique
 - pour une bonne interprétation des données
 - pour l'établissement de meilleures stratégies d'échantillonnage :
 - Profil temporel si possible
 - En routine : mictions complètes 1) avant le début d'une période d'exposition; 2) en fin de quart de travail suivant le début d'une période d'exposition et; 3) urine du matin suivant.

Remerciements



Mylène Ratelle
(candidate Ph.D.)



Jonathan Côté
(professionnel
de recherche)



Stéphanie Ferland
(candidate M.Sc.)

Projet financé par l'IRSSST