

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
Chaire d'analyse et de gestion des risques toxicologiques
Unité d'analyse de biomarqueurs, CReSP
Université de Montréal, Canada

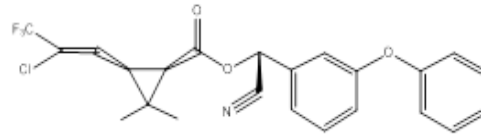
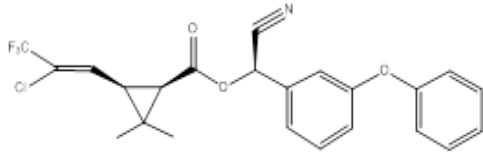
Cette recherche a été financée par :



Contexte

La lambda-cyhalothrine

- La lambda-cyhalothrine : un des pyréthrinoïdes les plus utilisés dans les grandes cultures, cultures maraichères, légumières et fruitières



- Effets documentés similaires à ceux des autres pyréthrinoïdes :
 - Effets neurologiques causés par une action sur les canaux sodiques voltage-dépendants

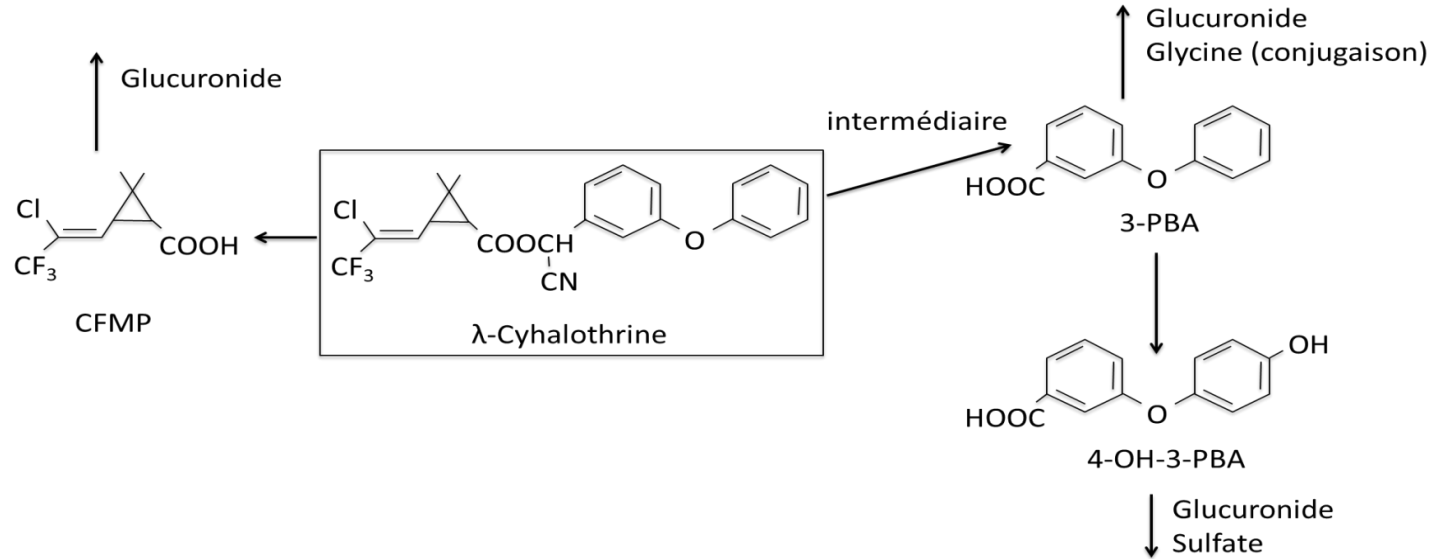
Contexte

Le suivi biologique de l'exposition

- Étant donné les effets potentiels reliés à l'exposition à ce pyréthriinoïde, il est important de suivre l'exposition chez les travailleurs
- Les concentrations de métabolites urinaires sont utilisées comme indicateurs biologiques de l'exposition (IBE)
- Ces IBE ont été mesurés dans des urines ponctuelles collectées chez des travailleurs (Chester *et al.*, 1992)

Contexte

Métabolisme et métabolites pouvant servir d'IBE



CFMP: Acide (Z)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoropropényl)-2,2-diméthylcyclopropane carboxylique

3-PBA: Acide 3-phénoxybenzoïque

4-OH-3-PBA: Acide 3-(4'-hydroxy)-phénoxybenzoïque

Problématique

- Il manque des données sur le devenir (toxicocinétique) de la lambda-cyhalothrine et ses métabolites dans l'organisme humain.
- ⇒ La compréhension du comportement toxicocinétique est nécessaire pour interpréter les données biologiques
- Les seules données disponibles portent sur la cinétique de la lambda-cyhalothrine (produit-mère seulement) chez l'animal (Anadon *et al.*, 2006).

Importance du sujet

- Le suivi temporel d'IBE dans des matrices biologiques accessibles combiné à la modélisation toxicocinétique permet de :
 - ⇒ prédire le devenir de substances et leurs métabolites dans l'organisme
 - ⇒ reconstruire les doses absorbées
 - ⇒ inférer sur les voies d'exposition principales chez les travailleurs
- La modélisation permet aussi :
 - ⇒ de dériver des valeurs de référence biologiques à ne pas dépasser pour prévenir des effets sur la santé

Objectif général de l'étude

- Comblent le manque de connaissances sur la toxicocinétique d'IBE de la lambda-cyhalothrine chez l'humain
 - pour une meilleure interprétation des données de biosurveillance chez les travailleurs exposés à ce pesticide
 - et une meilleure évaluation des risques pour les travailleurs exposés

Objectifs spécifiques de l'étude

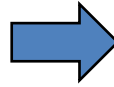
- Évaluer la toxicocinétique d'IBE de la lambda-cyhalothrine en conditions contrôlées chez les volontaires
- Utiliser la modélisation toxicocinétique pour
 - i) établir les déterminants essentiels du comportement biologique des IBE
 - ii) permettre de reconstituer les doses absorbées à partir de mesures d'IBE
 - iii) proposer une valeur de référence biologique (VRB)

Méthode

Approche générale

Exposition contrôlée chez des volontaires

Exposition à des doses
connues



Caractérisation du profil
temporel des IBE

Modélisation toxicocinétique

Évaluation de la toxicocinétique dans des conditions contrôlées chez des volontaires

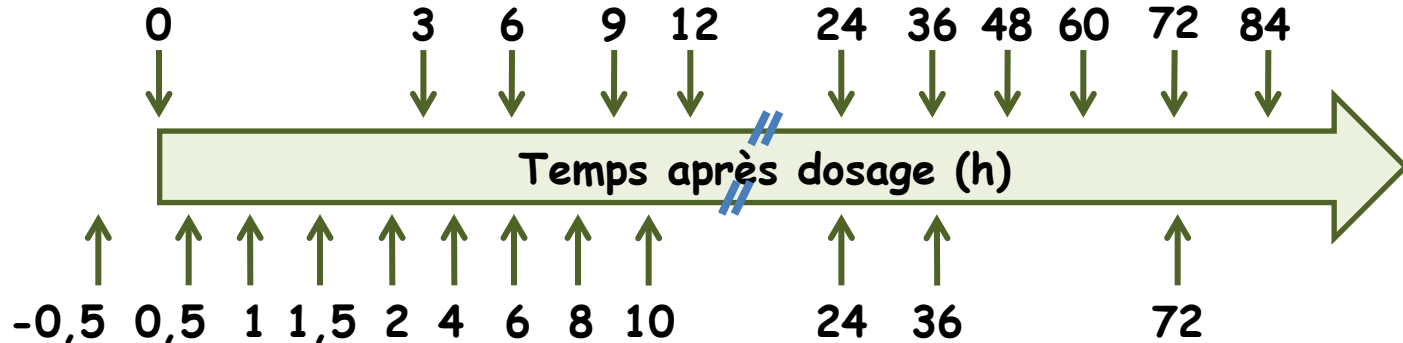
Méthode

- **Recrutement des volontaires :**
 - Sept volontaires adultes en bonne santé : 4 hommes et 3 femmes
- **Voies d'exposition :**
 - Orale et cutanée
- **Dose :**
 - 0,025 mg de lambda-cyhalothrine/kg de poids corporel (pc) pour l'oral; dissout dans l'huile d'olive biologique
 - 0,25 mg de substance active dans du Matador/kg pc pour le cutané
- **Prélèvements biologiques :**
 - 12 prélèvements sanguins par individu
 - 11 collectes d'urines par individu

Méthode

Prélèvements biologiques

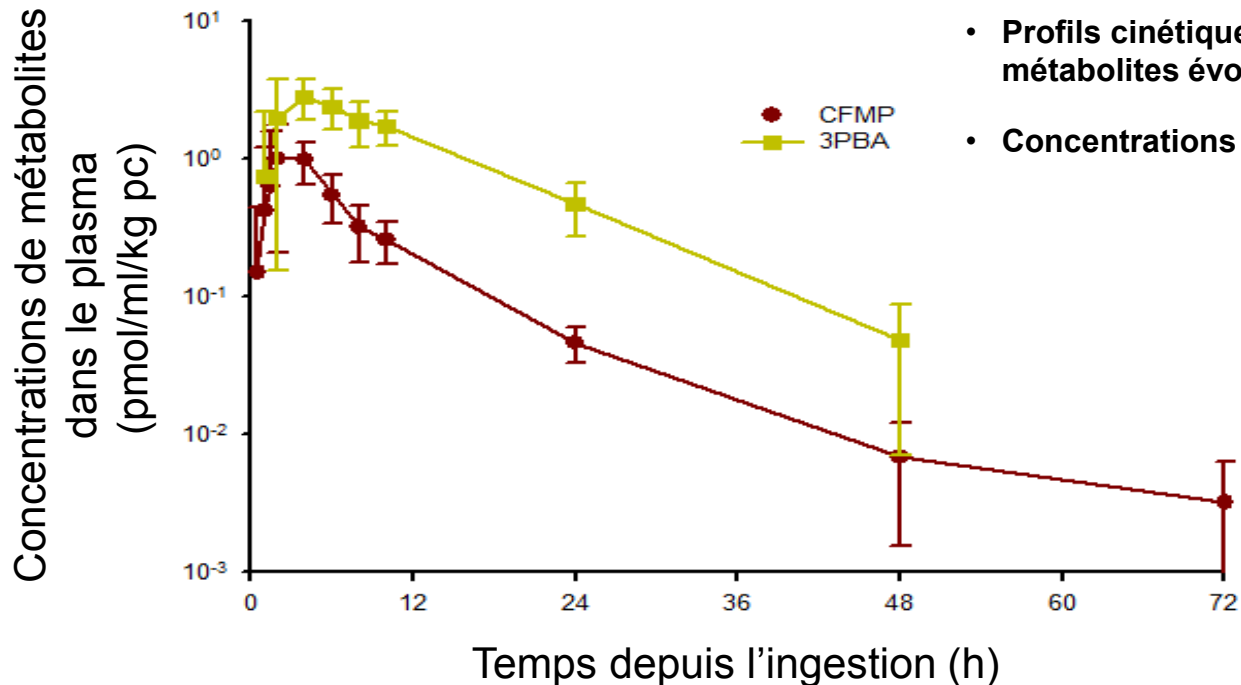
Collecte des urines complètes



Prises de sang

Résultats

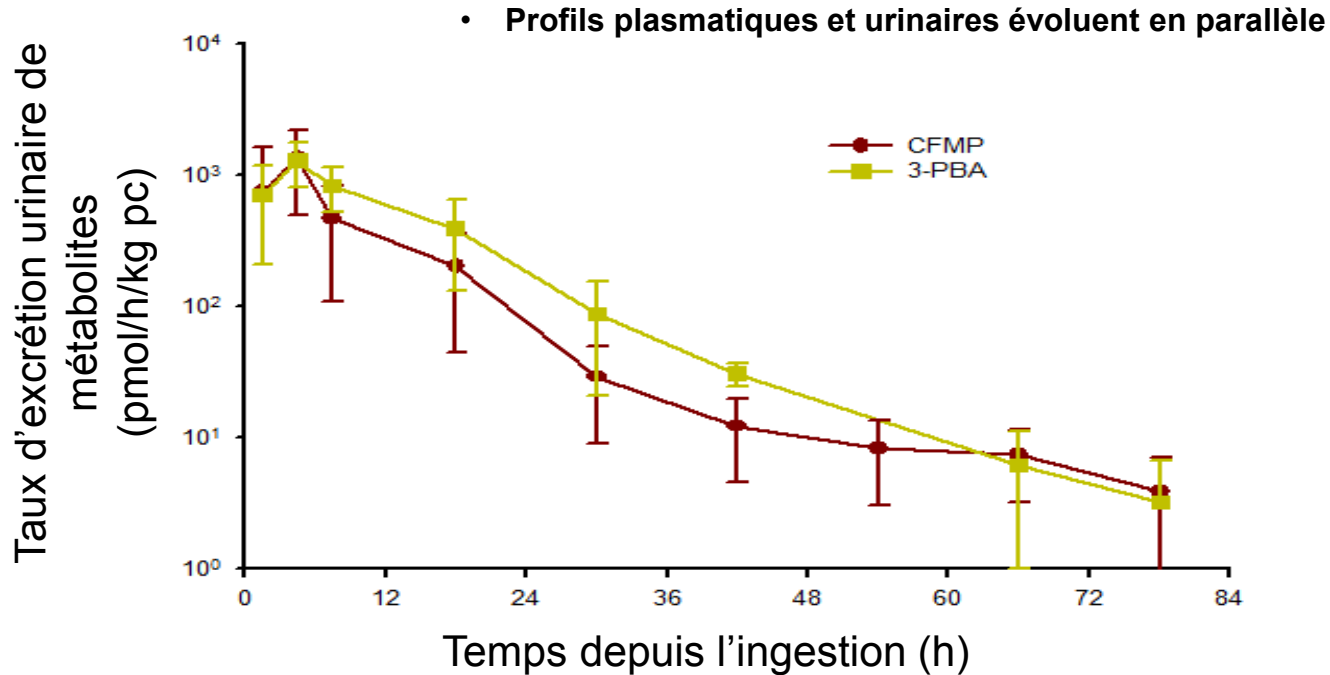
Profils temporels du CFMP et 3-PBA dans le plasma des volontaires après ingestion



- Absorption et élimination rapides
- Profils cinétiques des deux métabolites évoluent en parallèle
- Concentrations de 3-PBA > CFMP

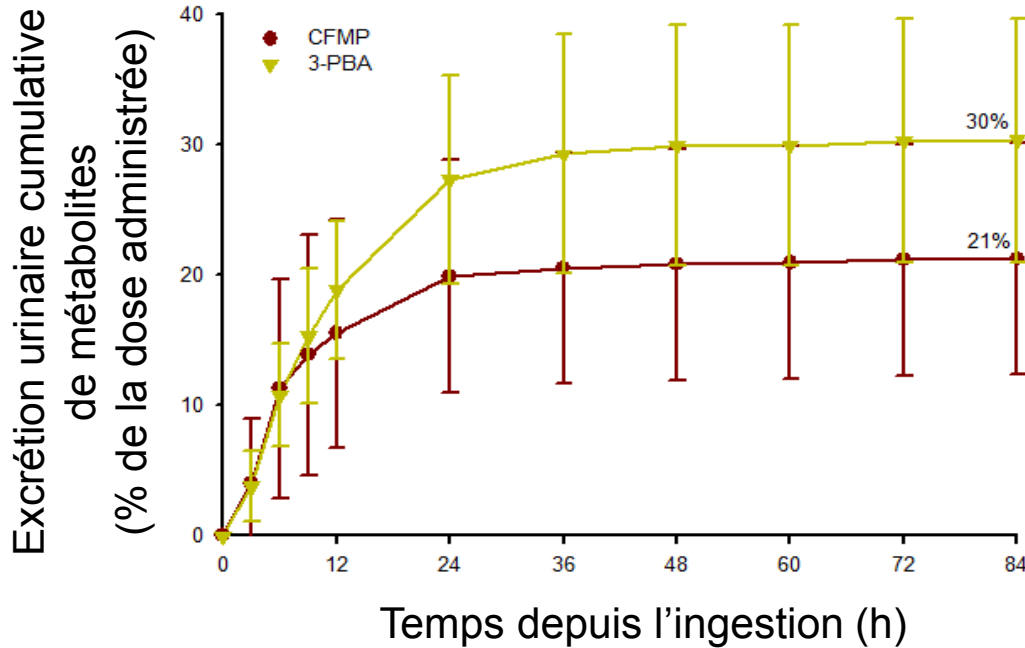
Résultats

Profils temporels des taux d'excrétion urinaires du CFMP et 3-PBA chez les volontaires après ingestion



Résultats

Profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative du CFMP et 3-PBA chez les volontaires après ingestion



- 3-PBA > CFMP
- Excrétion complète en 48-72 h

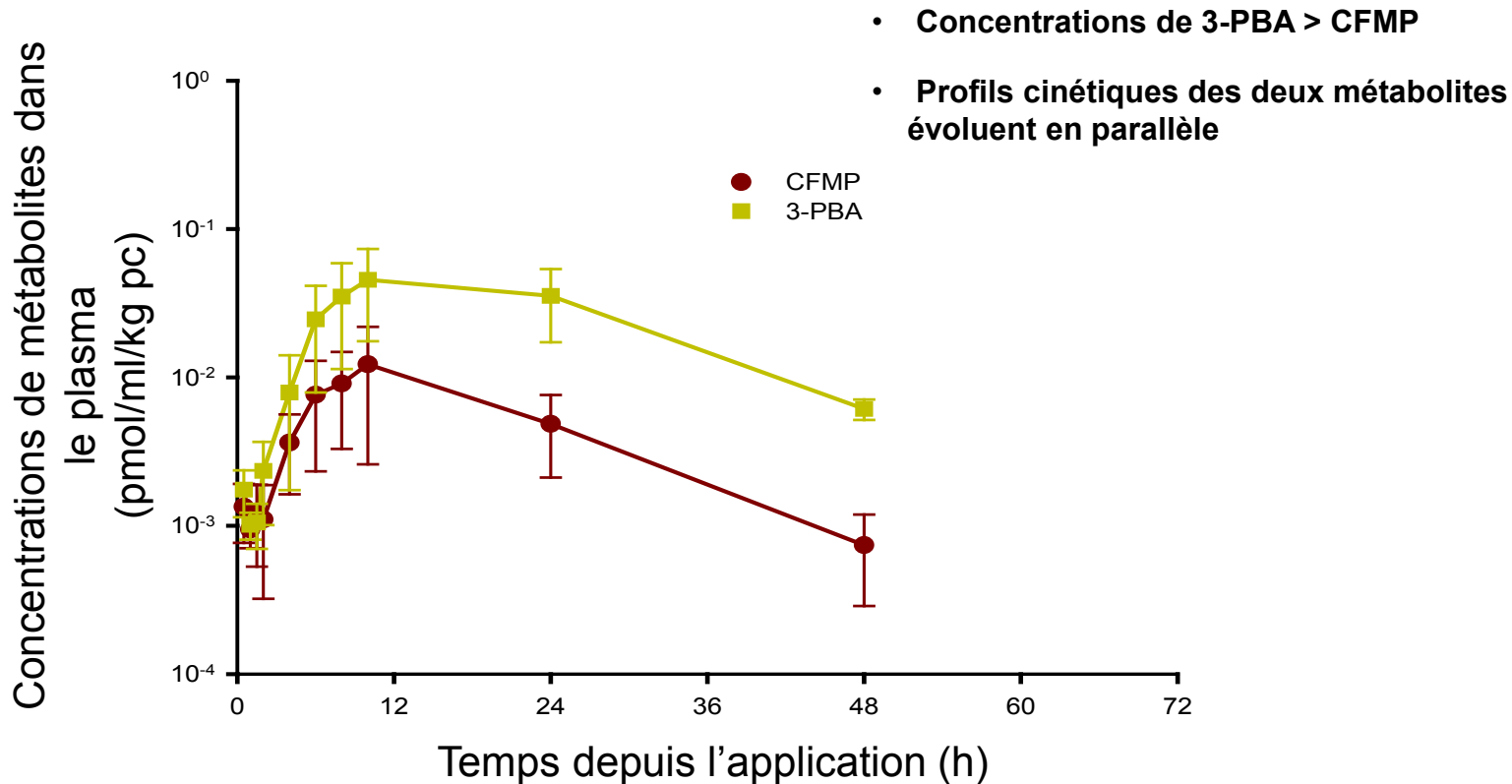
Résultats

Paramètres toxicocinétiques après ingestion de lambda-cyhalothrine

Paramètres toxicocinétiques (moyenne \pm SD)				
	CFMP		3-PBA	
	Plasma	Urine	Plasma	Urine
T_{\max} (h)	3,1 \pm 1,2	5,6 \pm 2,1	4,0 \pm 1,1	6,4 \pm 2,7
Demi-vie d'absorption apparente (h)	2,0 \pm 1,9	2,7 \pm 2,1	3,0 \pm 1,9	2,6 \pm 2,2
Demi-vie d'élimination apparente (h)	5,3 \pm 1,6	4,2 \pm 1,5	6,4 \pm 1,3	5,9 \pm 1,4
Fraction excrétée dans l'urine (% molaire de la dose)		21,3 \pm 8,9		30,4 \pm 9,4

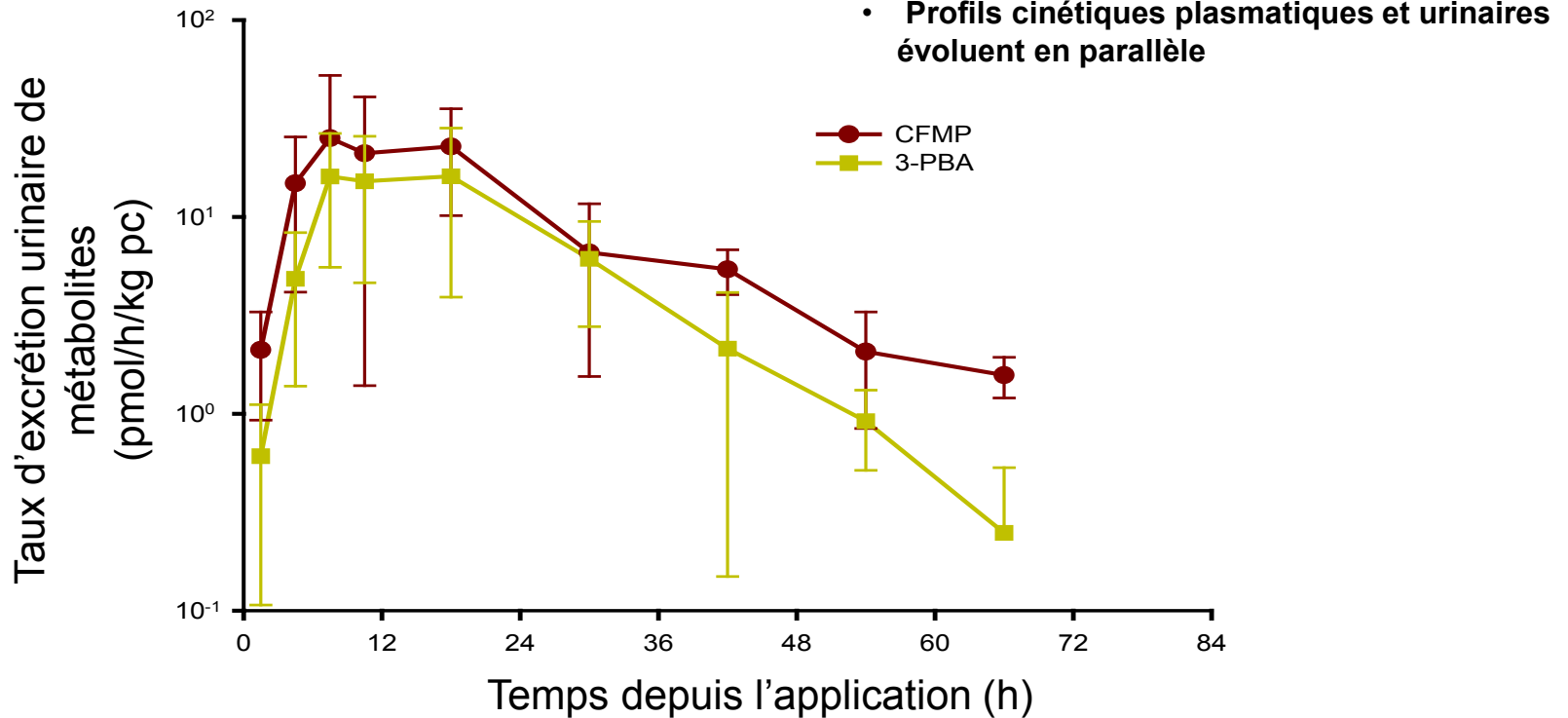
Résultats

Profils temporels du CFMP et 3-PBA dans le plasma des volontaires après application cutanée



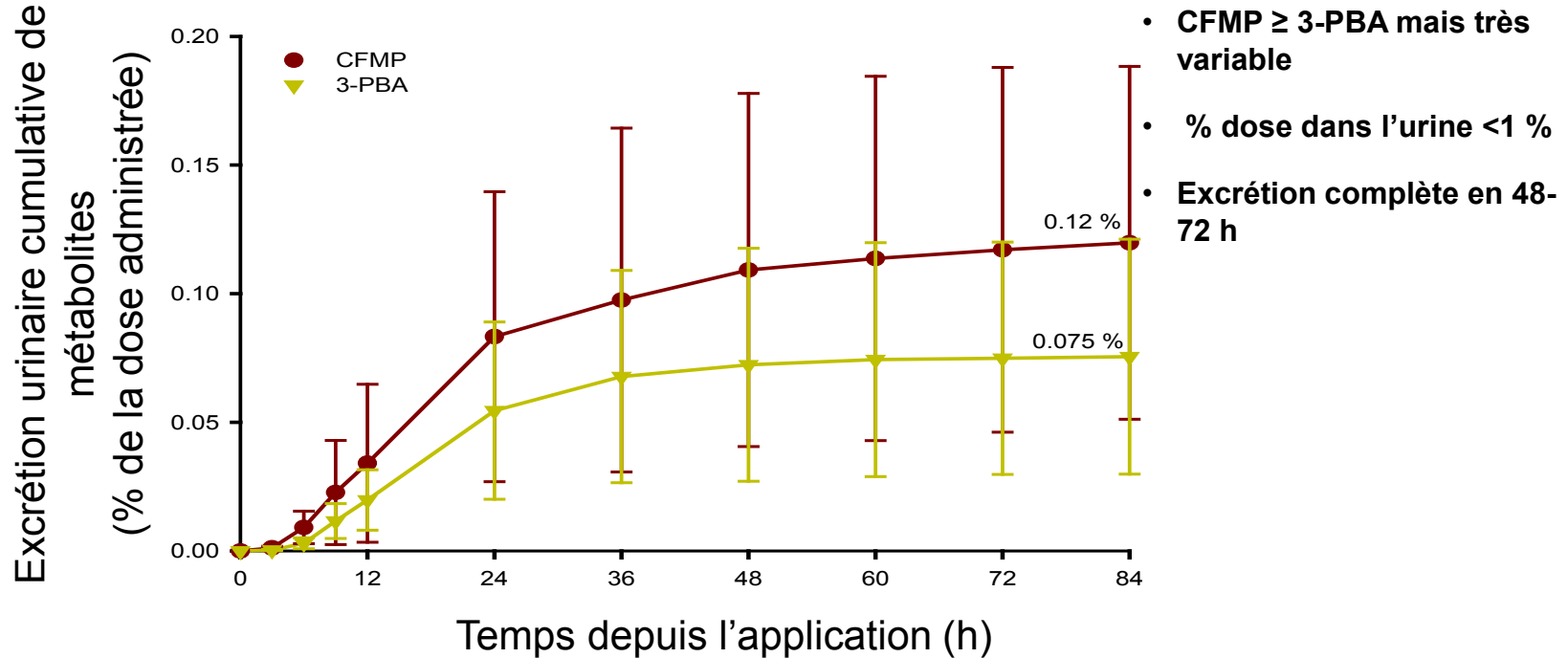
Résultats

Profils temporels des taux d'excrétion urinaires du CFMP et 3-PBA chez les volontaires après application cutanée



Résultats

Profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative du CFMP et 3-PBA chez les volontaires après application cutanée



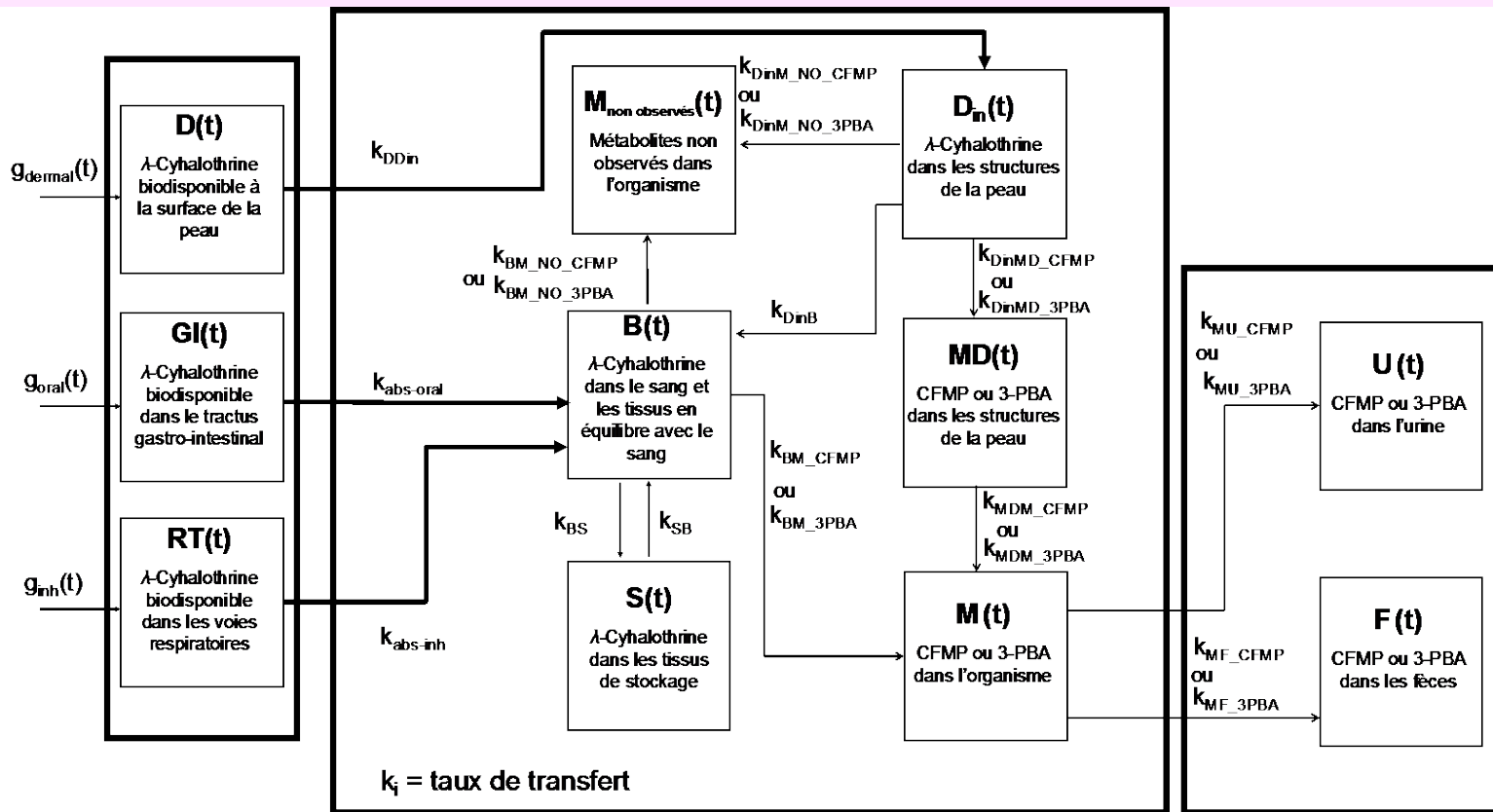
Résultats

Paramètres toxicocinétiques après application cutanée de Matador®

Paramètre toxicocinétique (moyenne \pm SD)				
	CFMP		3-PBA	
	Plasma	Urine	Plasma	Urine
T_{max} (h)	10,0	13,5 \pm 5,3	13,5 \pm 7,0	16,1 \pm 3,8
Fraction excrétée dans l'urine (% molaire de la dose)		0,12 \pm 0,07		0,08 \pm 0,05

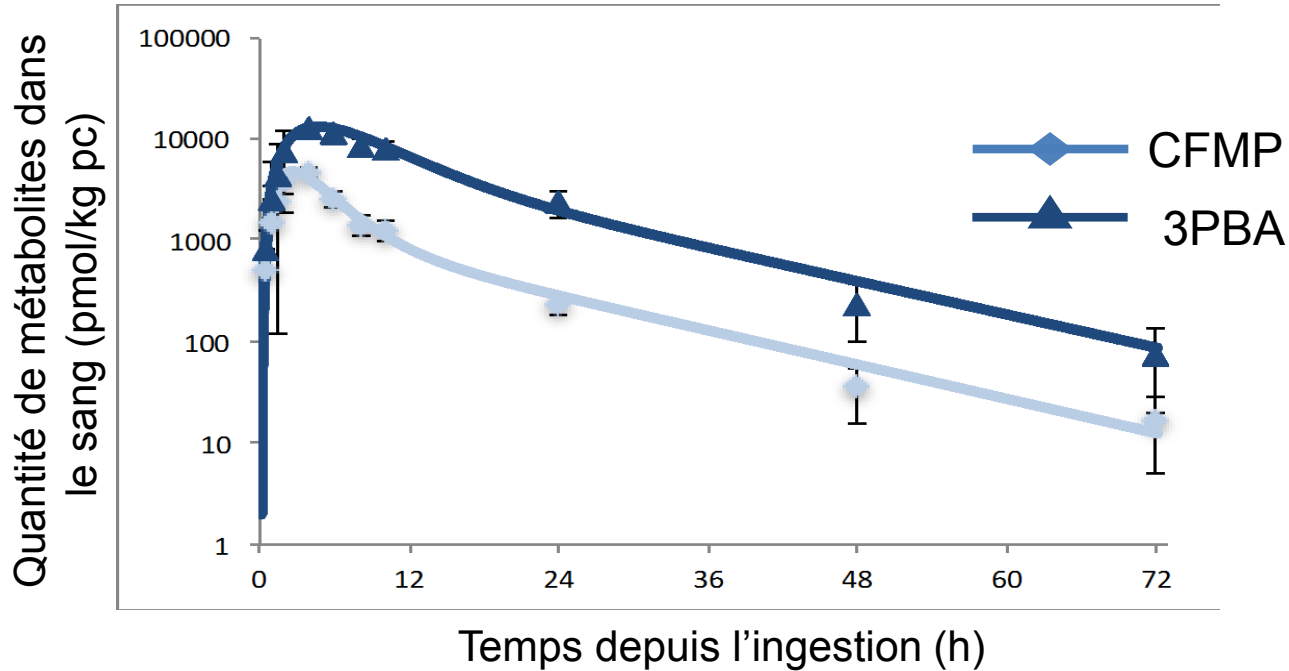
Modèle toxicocinétique
utilisant les données chez les volontaires

Modèle conceptuel



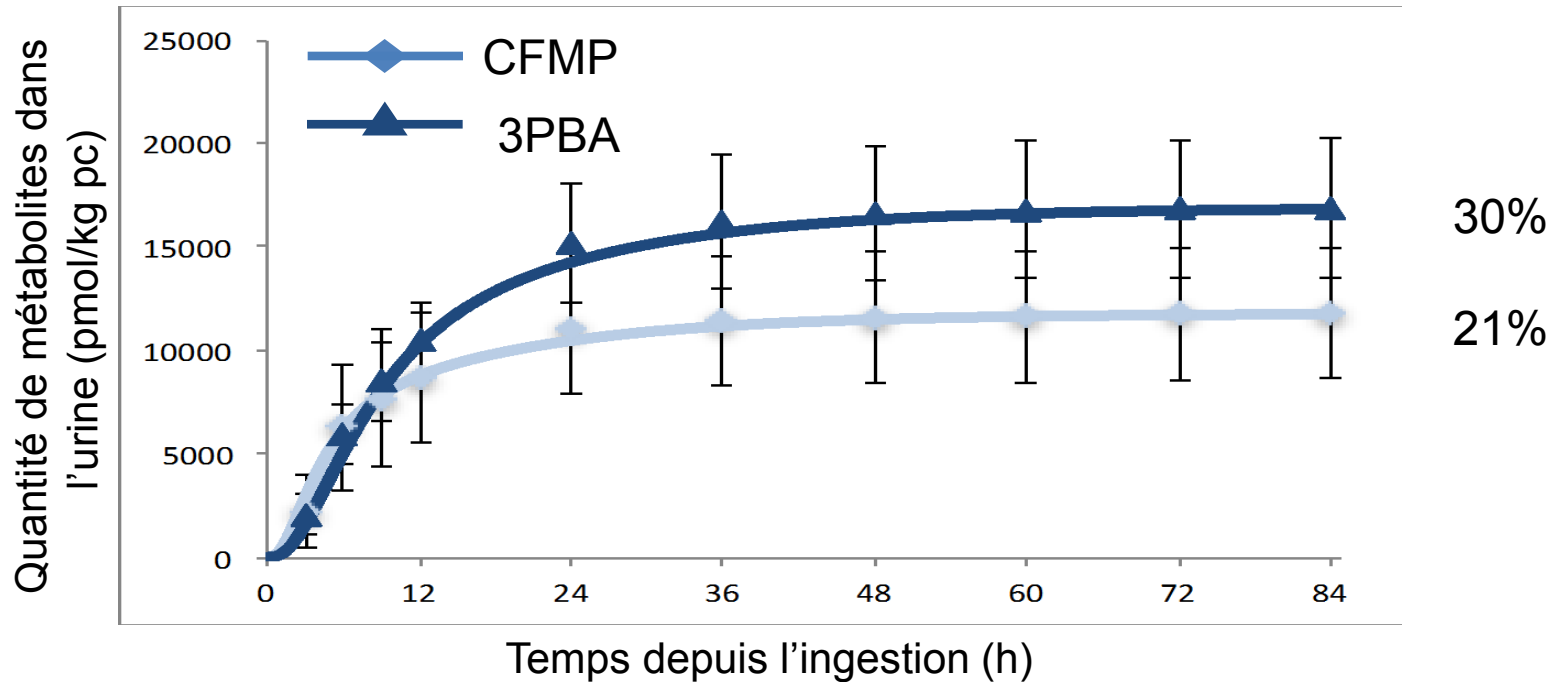
Résultats

Simulation des profils temporels du CFMP et 3-PBA dans le sang de volontaires après ingestion



Résultats

Simulation des profils temporels de l'excrétion urinaire cumulative du CFMP et 3-PBA chez les volontaires après ingestion



Résultats

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

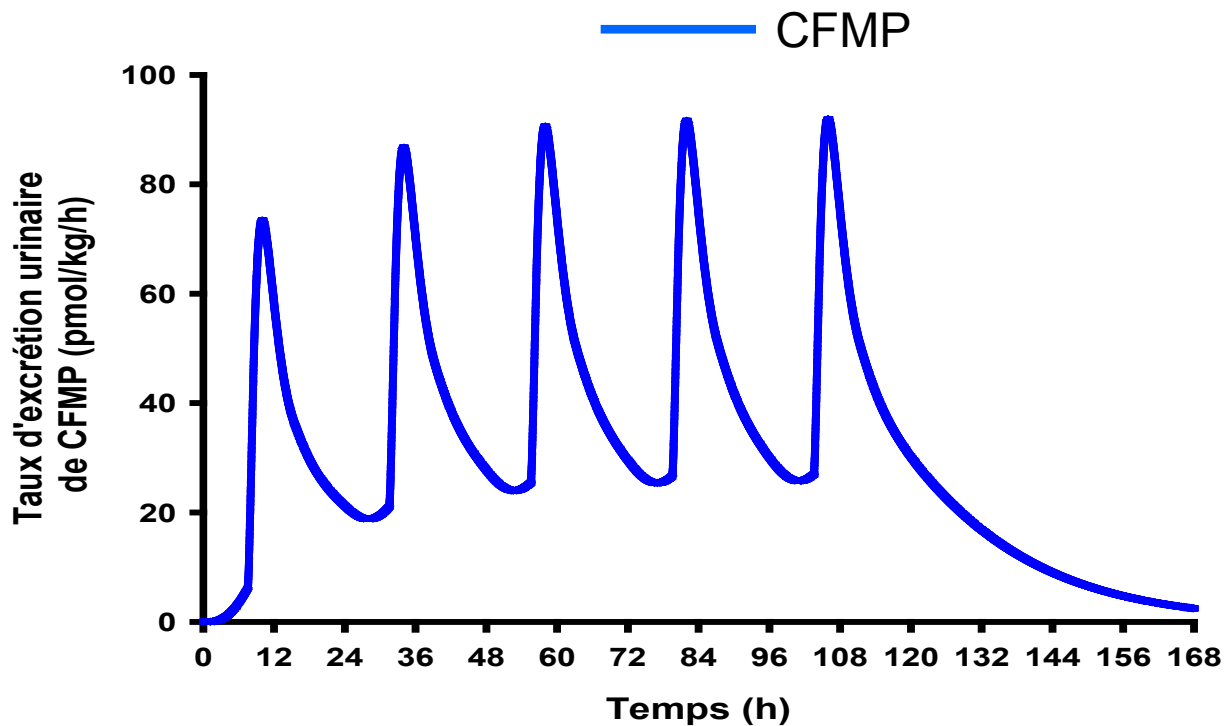
Type de représentation	Expositions orales (main-bouche)	Expositions cutanées	Dose d'exposition orale journalière ($\mu\text{mol/kg pc/jour}$)	Dose d'exposition cutanée journalière ^c ($\mu\text{mol/kg pc/jour}$)	Dose d'exposition journalière total ($\mu\text{mol/kg pc/jour}$)
Taux d'excrétion urinaire	Oui**	Oui*	0,0025	0,9975	1
Taux d'excrétion urinaire	Non	Oui*	----	0,9975	0,9975
Taux d'excrétion urinaire	Oui**	Non	0,0025	----	0,0025

* i) contact cutané continu sur une période de 7 h suivant le début du quart de travail; ii) pause d'une heure pour manger pendant laquelle la zone contaminée est lavée; 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 h

** Exposition orale quotidienne à la lambda-cyhalothrine au temps 7,5 h suivant le début du quart de travail

Résultats

Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur exposé de façon concomitante par voies cutanée et orale



Exposition quotidienne pendant cinq jours consécutifs suivie de deux jours sans exposition :

- contact cutané continu sur une période de 7 heures suivant le début du quart de travail;
- pause d'une heure pour manger pendant laquelle la zone contaminée est lavée (et où il y a arrêt de la pénétration cutanée);
- ingestion en dose bolus au temps 7,5 heures suivant le début du quart de travail ;
- contact cutané continu aux temps 8 h à 15 h ;
- lavage de la zone contaminée au temps 15 heures (arrêt de la pénétration cutanée).

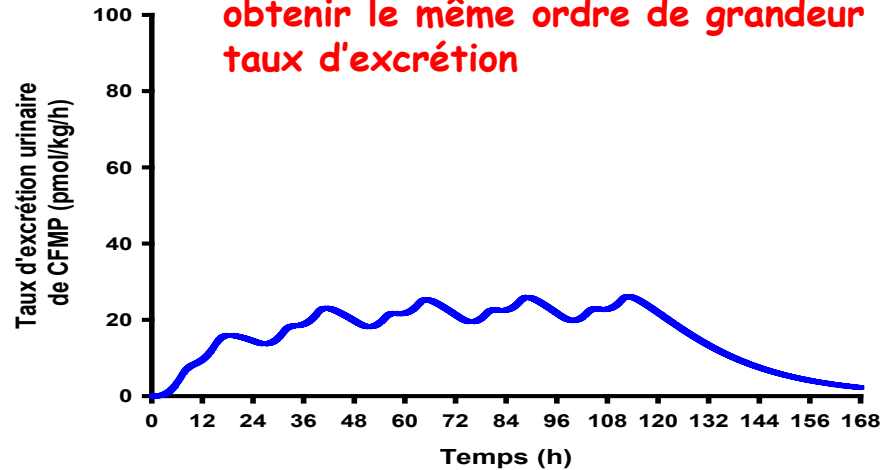
Dose d'exposition quotidienne de $1 \mu\text{mol/kg pc/jour}$, avec $0,9975 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ par voie cutanée et $0,0025 \mu\text{mol/kg pc/jour}$ par voie orale.

Résultats

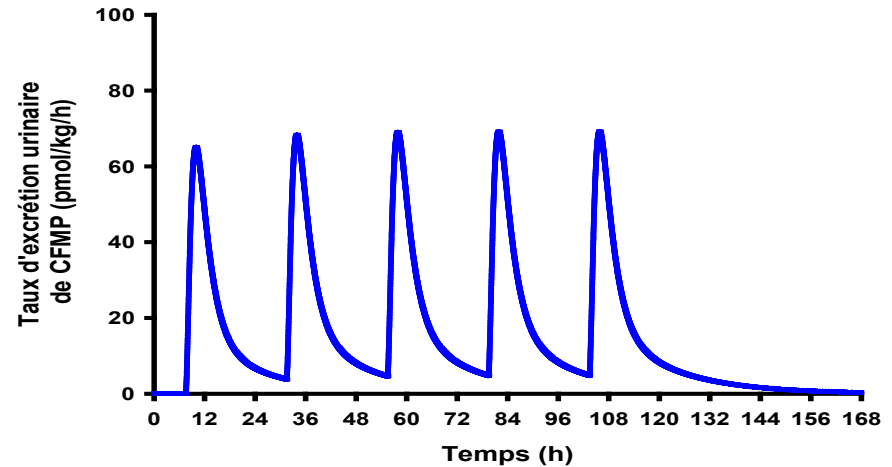
Simulation du profil temporel du CFMP dans l'urine d'un travailleur exposé par voie cutanée seulement ou ingestion (main-bouche)

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

Différence de dose de 400 fois pour obtenir le même ordre de grandeur de taux d'excrétion



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





Résultats

Dérivation d'une valeur de référence biologique (VRB)

- VRB pour le CFMP dérivée pour une collecte urinaire de 24 heures et concentration ajustée pour la créatinine en utilisant le modèle :
 - valeurs paramétriques générant la valeur la plus protectrice : exposition journalière continue par voie cutanée sur tout un quart de travail typique de 15 heures
 - une RfD absorbée dérivée de la RfD_{orale} aiguë du US EPA (0,0025 mg/kg pc/jour) et chronique (0,001 mg/kg pc/jour)
- Scénario d'exposition aiguë :
 - 0,2 nmol/kg pc/jour, ce qui correspond à 0,9 µmol/mol de créatinine
- Scénario d'exposition chronique :
 - 0,08 nmol/kg pc/jour ou 0,3 µmol/mol de créatinine

Conclusions

- **En termes de toxicocinétique :**
- **Absorption et élimination rapide** après exposition par voie orale
 - ⇒ **CFMP et 3-PBA** sont le **reflet** d'une **exposition récente**
- Absorption et élimination **moins rapide** après exposition **cutanée**
 - ⇒ **Une certaine rétention** de la lambda-cyhalothrine au niveau la **peau**
- **L'absorption par la peau est limitée :**
 - faible constante d'absorption et donc **faible fraction absorbée**
 - ⇒ 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)

Conclusions

En termes de suivi biologique de l'exposition :

- La **cinétique** des métabolites de la **lambda-cyhalothrine** est **similaire** à celle des métabolites de la **perméthrine** et de la **cyperméthrine**
- L'outil biomathématique développé peut 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.
 - mieux estimer l'exposition réelle (**doses absorbées**) et les **voies** principales d'exposition



Conclusions

En termes de suivi biologique de l'exposition :

- La **valeur de référence biologique** dérivée peut être utilisée en surveillance biologique
 - comme **niveau repère** pour évaluer les risques associés à l'exposition à la lambda-cyhalothrine chez les travailleurs